

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

**Recuperação Precoce da Disfunção Endotelial Venosa após  
Compensação Clínica na Insuficiência Cardíaca Aguda  
Descompensada**

**Dissertação de Mestrado**

**Karen Ruschel**

**Orientadora: Profa Dra Eneida Rejane Rabelo da Silva  
Co-orientador: Prof Dr Luis Eduardo Paim Rohde**

**Porto Alegre, novembro de 2006.**

**“Arte é a tradução do espírito por meio da matéria.”**

**Salvador de Madariaga**

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (em especial ao Serviço de Cardiologia, Serviço de Hemodinâmica e a secretária Sirlei), cuja estrutura e disponibilidade deram suporte para a realização deste trabalho.**

**Ao Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade singular de aprendizado, em especial a Prof<sup>ª</sup> Nadine Clausell pela confiança e exemplo profissional.**

**À Prof<sup>ª</sup> Maria Claudia Irygoien, pelo empréstimo do equipamento de avaliação da função endotelial venosa e pelo fornecimento dos frascos de acetilcolina.**

**À Anelise Brun, pela dedicação e comprometimento na realização deste trabalho.**

**Aos colegas Antônio Marcos Vargas e Luís Signori pela disponibilidade e auxílio na realização dos experimentos.**

**Em especial aos meus orientadores Dr. Luís Eduardo Rohde e Dr<sup>ª</sup> Eneida Rabelo.**

**Ao Rohde, pela seriedade e rigor na busca do melhor. Pela paciência, presença e principalmente pelo exemplo de pesquisador.**

**A Eneida, agradeço o convívio destes quase 6 anos, por sempre me fazer acreditar, mostrando-me o caminho a seguir com inquestionável competência científica e profissional. Pela confiança, dedicação e acima de tudo carinho. Recebi**

**muito mais do que a orientação de um mestrado, aprendi que o conhecimento deve ser sempre compartilhado com simplicidade e humildade.**

**Aos amigos, pelo carinho, estímulo e pelo apoio incondicional recebidos durante esta etapa.**

**Finalmente, à minha família, por ensinarem-me a enfrentar os obstáculos com responsabilidade e sabedoria e por serem parte essencial da minha vida.**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS: PORTUGUÊS.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS: INGLÊS.....</b>	<b>VII</b>
<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>1</b>
<b>1. Insuficiência cardíaca.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Função endotelial e IC.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Métodos de avaliação da função endotelial arterial .....</b>	<b>4</b>
3.1. Ultra-som da artéria braquial.....	4
3.2. Pletismografia do antebraço não invasiva e invasiva .....	5
3.3. Avaliação da função endotelial coronária .....	6
<b>4. Avaliação da função endotelial venosa .....</b>	<b>7</b>
4.1. Avaliação funcional do endotélio venoso.....	7
4.2. Distribuição e função dos receptores venosos .....	9
4.3. Endotélio venoso e fatores de risco cardiovasculares .....	10
4.3.1 Hipertensão arterial sistêmica.....	11
4.3.2 Diabete	
melito.....	11
<b>5. Disfunção endotelial na insuficiência cardíaca .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Racionalização do Estudo .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Hipótese .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Objetivos.....</b>	<b>19</b>
8.1. Objetivo Geral .....	19
8.2. Objetivo Específico .....	19
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>20</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM PORTUGUÊS</b>	<b>30</b>
<b>Recuperação Precoce da Disfunção Endotelial Venosa após Compensação Clínica na Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada.....</b>	<b>30</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS</b>	<b>64</b>
<b>Early Recovery Of Venous Endothelial Dysfunction In Descompensated Congestive Heart Failure.....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE A: Ficha de registro na avaliação da função endotelial venosa .....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO II: Exame Físico .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXO III: Doses de fenilefrina utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO IV: Doses de Acetilcolina utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO V: Doses de Nitroprussiato de Sódio utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.....</b>	<b>105</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS: PORTUGUÊS**

<b>ACH</b>	<b>Acetilcolina</b>
<b>BH<sub>4</sub></b>	<b>Tetrahidrobiopterina</b>
<b>BNP</b>	<b>Peptídeo Natriurético tipo B</b>
<b>CID</b>	<b>Código Internacional de Doenças</b>
<b>DD VE</b>	<b>Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo</b>
<b>DS VE</b>	<b>Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo</b>
<b>ECA</b>	<b>Enzima de Conversão da Angiotensina</b>
<b>FEV</b>	<b>Função Endotelial Venosa</b>
<b>GMP-cíclico</b>	<b>Guanosina Monofosfato</b>
<b>HT</b>	<b>Hidroxitriptamina</b>
<b>IC</b>	<b>Insuficiência Cardíaca</b>
<b>L-NMMA</b>	<b>N-monometil L-arginina</b>
<b>NPS</b>	<b>Nitroprussiato de Sódio</b>
<b>NYHA</b>	<b>New York Heart Association</b>
<b>SUS</b>	<b>Sistema Único de saúde</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS: INGLÊS**

<b>ACE</b>	<b>Angiotensin-Converting Enzyme</b>
<b>ACH</b>	<b>Acetylcholine</b>
<b>BH<sub>4</sub></b>	<b>Tetrahydrobiopterin</b>
<b>BNP</b>	<b>B type Natriuretic Peptide</b>
<b>cGMP</b>	<b>Cyclic Guanosine Monophosphate</b>
<b>LV DD</b>	<b>Left Ventricular Diastolic Diameter</b>
<b>LV SD</b>	<b>Left Ventricular Systolic Diameter</b>
<b>VEF</b>	<b>Venous Endothelial Function</b>
<b>HF</b>	<b>Heart Failure</b>
<b>NYHA</b>	<b>New York Heart Association</b>
<b>SNP</b>	<b>Sodium Nitropruside</b>

## REFERENCIAL TEÓRICO

### 1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) inicia após uma agressão miocárdica que causa alteração no desempenho da função cardíaca. É considerada uma síndrome crônica e progressiva, envolvendo múltiplas alterações biológicas, estruturais e funcionais [1, 2]. A etiologia dessa síndrome é multifatorial; no entanto, estudos abordam a doença coronariana isquêmica como a principal causa da IC em indivíduos adultos, principalmente devido ao melhor controle da hipertensão arterial por meio de novas técnicas diagnósticas e medicações para uso continuado [3, 4]. No Brasil, além da miocardiopatia isquêmica, a miocardiopatia dilatada idiopática é também uma causa freqüente de IC [5, 6].

Apesar do grande desenvolvimento tecnológico e de maiores recursos farmacológicos, a IC tem se tornado, no âmbito cardiovascular, um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Este panorama é decorrente, em parte, do envelhecimento da população e da redução dos números de mortes por outras cardiopatias de base, aumentando a evolução para a fase final comum das doenças cardiológicas, que é a IC [7].

No Brasil, em 2004, a base de dados do Sistema Único de Saúde (SUS) identificou as doenças do aparelho circulatório como a terceira causa de internações, de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID), totalizando 1.205.067 internações. Dentro desse grupo, a principal causa foi a IC, representando cerca de 30% das internações. A taxa de mortalidade oscilou entre 6 e 7%, representando 25.684 óbitos por IC. Dessa forma, a descompensação da IC gerou um gasto de aproximadamente 200 milhões de reais apenas



nos hospitais ligados ao SUS, sem contar com as perdas e despesas indiretas, como gastos com transporte, faltas ou dispensas do trabalho [8].

A despeito dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da IC, que vêm constantemente proporcionando o surgimento de novas estratégias de tratamento, a taxa de hospitalizações por essa síndrome continuou aumentando na última década. Estudos demonstram que um elevado número de pacientes são reinternados nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar e cerca da metade deles, nos seis meses seguintes. Estudos têm evidenciado que a mortalidade, nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar, varia de 5% a 10% e, em 6 a 12 meses, varia de 20% a 40%, sugerindo que a própria descompensação da IC seja um marcador de mau prognóstico [9]. Entre as causas de descompensação da IC encontram-se o desconhecimento das medidas não-farmacológicas, a adesão inadequada ao tratamento medicamentoso ou a incapacidade dos pacientes de identificar sinais e sintomas preditivos de descompensação. Alguns estudos sugerem que tais aspectos são os responsáveis por 15 a 64% das readmissões hospitalares devido à IC descompensada [10, 11, 12]. Um dos maiores objetivos do tratamento da IC consiste em alcançar e manter a estabilidade clínica dos pacientes. Dessa forma, a avaliação, o acompanhamento e a prevenção de fatores precipitantes de descompensação são importantes objetivos do cuidado e manejo desses pacientes [10, 13].

## **2. Função endotelial e IC**

Sendo a IC uma doença reconhecidamente sistêmica, que envolve alterações hemodinâmicas, neuro-humorais, bem como danos vasculares periféricos [14], muita atenção tem sido dada à importante participação do endotélio vascular na regulação do tônus vasomotor nesses pacientes [14-16]. Estudos na literatura relatam que a disfunção

endotelial, desordem essa definida como o desbalanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores derivados do endotélio, está presente na IC [15, 17, 18]. O aumento da vasoconstrição periférica em resposta ao exercício e à diminuição da vasodilatação após estimulação com agonistas são características-chaves no processo de disfunção endotelial nessa síndrome [14]. Recentemente, um estudo demonstrou que a sustentada melhora na vasodilatação óxido nítrico dependente acompanha o retorno ao estado de compensação em pacientes com IC hospitalizados por descompensação clínica. Além disso, foi atribuído ao estresse oxidativo o papel principal de modulador da função endotelial vascular nessa síndrome [15, 16].

Inúmeros trabalhos têm demonstrado que a disfunção endotelial é um preditor precoce de eventos no espectro clínico da IC [14, 15, 19]. Essa constatação permite especular que alterações endoteliais podem estar sinalizando um processo patofisiológico primário que contribui significativamente para a progressão da disfunção ventricular esquerda. No entanto, também pode ser considerada um evento secundário em resposta às alterações na hemodinâmica periférica e, conseqüentemente, representar um marcador na IC ao invés de um fator funcional [14]. Dessa forma, diferentes abordagens terapêuticas vêm tentando esclarecer a importância da reversão da disfunção endotelial como mecanismo responsável pelo benefício terapêutico, bem como se a mensuração da função endotelial tem importância no prognóstico na IC precoce [14, 15, 20, 21].

Nesse contexto, muita atenção tem sido dada às várias formas de avaliação do endotélio e sua função, como a pletismografia, a ultra-sonografia vascular de alta resolução e a angiografia de artérias coronárias epicárdicas. Estudos recentes na literatura também têm demonstrado a possibilidade de avaliação da função endotelial no território venoso, através da técnica de complacência da veia do dorso da mão, metodologia essa que oferece

uma oportunidade simples, segura e minimamente invasiva de avaliação da função endotelial [17, 22-25]. Embora a disfunção endotelial classicamente seja estudada no leito arterial e, como tal, considerada por muitos um evento precoce e preditivo de aterosclerose, as veias são apropriadas para estudos funcionais [26].

### **3. Métodos de avaliação da função endotelial arterial**

A avaliação da função endotelial pode ser realizada por meio de vários métodos, invasivos e não-invasivos. Ambas as modalidades exploram estímulos de vasodilatação endotélio-dependente e independente. As medidas pós-isquêmicas de fluxo, mediando vasodilatação da artéria braquial e hiperemia reativa de vasos do antebraço, dão uma amostra não-invasiva de testes que refletem a função endotelial e poderiam potencialmente ser usadas como substituto para a circulação coronária [27].

A capacidade dos vasos sanguíneos de responder ao estímulo físico ou químico no lúmen confere a habilidade do tônus para se auto-regular e para o ajuste do fluxo sanguíneo e da distribuição, em resposta às alterações no ambiente local. Muitos vasos sanguíneos respondem ao aumento do fluxo ou, mais precisamente, ao estresse de cisalhamento (*shear stress*), causando dilatação da sua luz. Esse fenômeno é o que chamamos de vasodilatação mediada pelo fluxo, sendo seu principal mediador o óxido nítrico derivado do endotélio [28]. A vasodilatação mediada pelo fluxo periférico pode ser avaliada por dois diferentes métodos: por ultra-som de alta resolução da artéria braquial e pela oclusão venosa do antebraço por pletismografia com sensores elásticos de mercúrio (*strain-gauge*) [27, 28].

#### **3.1. Ultra-som da artéria braquial**

A avaliação por ecografia de alta resolução tem sido utilizada para a avaliação da função endotelial através do estudo do diâmetro longitudinal da artéria braquial após diversos estímulos vasodilatadores e vasoconstritores. Entre um grupo de pacientes admitidos por um episódio de descompensação de IC, com fração de ejeção menor do que 35%, a vasodilatação endotélio-dependente avaliada por ultra-som e a ativação inflamatória foram estudadas na fase aguda de descompensação e, em média, 11 dias após a compensação clínica. Embora não tenha sido identificada uma melhora nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina-6) e na função endotelial avaliada por ultra-som da artéria braquial, os níveis dessas citocinas se correlacionaram de forma significativa com a disfunção endotelial na fase de compensação da IC [29].

### **3.2. Pletismografia do antebraço não-invasiva e invasiva**

A pletismografia tem sido uma alternativa de avaliação da função endotelial em vários estudos em seres humanos. Essa técnica avalia a variação do fluxo de sangue arterial ou o diâmetro de grandes artérias de um segmento, que se seguem à infusão de drogas vasoativas intra-arterial ou após manobras de isquemia local [30]. A avaliação da função endotelial por pletismografia tem sido o método de escolha em vários estudos que usam a artéria braquial como sítio referencial para as injeções das drogas dos experimentos [29, 31, 32].

A função endotelial por oclusão venosa usando pletismografia foi avaliada por Bank e colaboradores em um grupo de indivíduos normais *versus* pacientes com IC Classe II e III da New York Heart Association (NYHA), submetidos a treinamento com “*handgrip*” quatro

vezes por semana durante quatro a seis semanas. Nesse estudo, foi cateterizada a artéria braquial e administradas infusões crescentes de acetilcolina, nitroprussiato de sódio e N-monometil L-arginina (L-NMMA), um inibidor da óxido nítrico sintase. Os resultados obtidos mostraram uma melhora na vasodilatação endotélio dependente e no pico de hiperemia do fluxo sanguíneo do antebraço no grupo controle, mas não nos pacientes com IC. Essas constatações sugerem que as anormalidades de resistência dos vasos podem não ser tão facilmente modificáveis neste subgrupo de pacientes [31].

Em outro estudo realizado por Maguire e colaboradores, utilizando a oclusão venosa por pletismografia em pacientes com IC Classe II-IV da NYHA, infundiu-se doses crescentes intra-arteriais de L-NMMA, de trinitrado de gliceril, um vasodilatador independente do endotélio, e de serotonina, um vasodilatador dependente do endotélio. A resposta a injeções de L-NMMA sugeriram que o óxido nítrico não contribui para o tônus vascular basal de pacientes com IC crônica, enquanto as respostas ao nitrato e à serotonina inferiram que existe tanto disfunção endotelial como de músculo liso [32].

### **3.3. Avaliação da função endotelial coronária**

Ludmer e colaboradores descreveram, em 1986, o uso da angiografia coronária quantitativa como método de avaliação da função endotelial coronária por meio das respostas vasomotoras de artérias epicárdicas às infusões de acetilcolina e outras drogas [33]. A medida de fluxo coronário também pode ser realizada com auxílio de um transdutor de ultra-som com Doppler intracoronário [34, 35]. Por esse método, é possível avaliar a vasodilatação coronária antes e depois de injeções intracoronárias de agentes vasodilatadores dependentes e independentes do endotélio [34].

A vasodilatação e o aumento do fluxo observados em indivíduos com coronárias normais encontram-se muito diminuídos nos pacientes portadores de doença aterosclerótica [36]. Nos pacientes portadores de diabetes melito, hipertensão ou tabagistas, são encontradas alterações na vasodilatação e reserva de fluxo coronário, mesmo sem lesões arteriais obstrutivas [37].

#### **4. Avaliação da função endotelial venosa**

##### **4.1. Avaliação funcional do endotélio venoso**

Aellig, em 1981, sugere nova abordagem metodológica de avaliação da função endotelial venosa, pelo registro de alterações da complacência da veia dorsal da mão, através da colocação direta de um transdutor capaz de detectar pequenos deslocamentos lineares. Esse transdutor é colocado sobre a superfície dorsal da mão, onde o deslocamento vertical de um pino metálico ocorre de acordo com o grau de dilatação ou constrição da veia, gerando um sinal que será amplificado e registrado [38].

Nesse cenário, estudos recentes têm utilizado essa metodologia para avaliação de endotélio venoso [39, 40]. Já foram publicados vários trabalhos descrevendo alterações nas respostas de vasodilatação da veia do dorso da mão após infusão local de acetilcolina ou bradicinina, em pacientes com fatores de risco que, reconhecidamente, afetam o endotélio arterial [41, 42].

Nosso grupo de pesquisa vem empregando essa técnica de avaliação do endotélio venoso em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica [24], em insuficiência renal crônica [25], avaliando os efeitos da nicotina [40], em portadores de doença de Chagas [23], e também na IC [17]. Essa técnica apresenta vantagens em relação aos outros

métodos de avaliação por ser minimamente invasiva, com alta sensibilidade e reprodutibilidade.

Estudos fundamentais de Furchgott e Zawadki demonstraram que a capacidade vasodilatadora de anéis aórticos eram dependentes do endotélio intacto através da ação de uma substância liberada pelo endotélio, mais tarde descrita como óxido nítrico [43]. Posteriormente, estudos *in vitro* que compararam a artéria mamária interna com a veia safena de seres humanos confirmaram esse tipo de resposta; o efeito de relaxamento também endotélio-dependente da acetilcolina, da trombina e do difosfato de adenosina foi constatado em ambos os tipos de vasos, embora com resposta mais marcante nas artérias do que nas veias [44]. Mais especificamente, Yang e colaboradores demonstraram que o efeito da ação de relaxamento causado pelo óxido nítrico isoladamente, tal como é produzido, é comparável em ambos os vasos, embora o relaxamento dependente do endotélio fosse menor nas veias em comparação com o das artérias [45].

Em um modelo experimental *in vitro*, utilizando veias da mão de seres humanos, foi demonstrado que a acetilcolina produziu somente um pequeno relaxamento, o qual não foi afetado pela remoção do endotélio [46]. Porém, em seres humanos, estudos *in vivo* de Collier e colaboradores, avaliando a veia superficial da mão, demonstraram que a remoção do endotélio, através da infusão de água destilada, produziu vasoconstrição e perda da ação dilatadora da acetilcolina, enquanto a ação vasodilatadora induzida pelo gliceril-trinitrato (endotélio-independente) não foi comprometida. Esse estudo trouxe a primeira evidência de ação vasodilatadora endotélio-dependente da musculatura lisa vascular em veias humanas *in vivo* [47, 48].

Experimentos adicionais utilizando L-NMMA, uma substância que inibe a síntese de óxido nítrico, infundida em veias superficiais da mão, também confirmam esse tipo de

resposta endotélio-dependente já descrita em artérias. Esses estudos identificam inibição da vasodilatação induzida por acetilcolina e por bradicinina, sem influência na resposta à nitroglicerina [49]. Finalmente, os efeitos vasoconstritores da endotelina-1 também foram descritos em veias, de forma similar aos efeitos em artérias. No entanto, a capacidade das veias de gerar óxido nítrico para contrabalançar os efeitos constritores da endotelina-1 parecem ser de menor magnitude quando comparados à capacidade do sistema arterial [50].

O conjunto dessas observações acerca do comportamento fisiológico do endotélio venoso indica que o padrão de resposta aos diferentes agentes vasodilatadores e vasoconstritores nas veias é genericamente comparável às respostas no sistema arterial, talvez havendo uma tendência a respostas vasodilatadoras menos marcadas ao nível das veias [50].

#### **4.2. Distribuição e função dos receptores venosos**

Com relação à distribuição e à resposta venosa à administração de agentes adrenérgicos, um conjunto de observações, comparando a ação da noradrenalina (agonista  $\alpha$  não seletivo), da fenilefrina (agonista  $\alpha$ -1) e do azepexole (agonista  $\alpha$ -2), demonstrou que todos esses agentes induziram a uma resposta vasoconstritora, sugerindo que as veias expressam todos os tipos de receptores  $\alpha$ . Como a resposta à fenilefrina foi a mais marcada, sugere-se que a ação dos receptores  $\alpha$ -1 seja predominante nas veias [51].

Um estudo inicial sugere que o receptor  $\beta$  produz vasodilatação em artérias, porém, aparentemente, contrai as veias [52]. Essa observação, entretanto, foi testada de maneira mais completa em veias superficiais da mão por Sicuteri e colaboradores que utilizaram bloqueio farmacológico com  $\beta$ -antagonistas e infusão de noradrenalina e adrenalina. Demonstrou-se que o bloqueio desencadeou uma vasoconstrição marcada pela adrenalina,



evidenciando a presença de receptores  $\beta$  nas veias cuja ação vasodilatadora foi suprimida [53]. Portanto, esses experimentos atestam a presença de receptores  $\beta$ -adrenérgicos nas veias, desempenhando função vasodilatadora semelhante àquela já descrita no sistema arterial.

Além da família de receptores adrenérgicos descritos nas veias, experimentos conduzidos com infusão de 5-hidroxitriptamina (5-HT) em veias superficiais demonstram uma marcada vasoconstrição, por sua vez bloqueada com a utilização do agente antagonista do receptor 5-HT. Essas constatações indicam a presença de receptores serotoninérgicos ao nível das veias. A ação desses receptores parece similar àquela produzida no sistema arterial [54, 55].

Todas essas evidências sustentam o fato de que o sistema venoso possui um complexo de receptores vasoativos que respondem, de maneira similar, aos efeitos já amplamente descritos ao nível arterial. De certa forma, esse perfil autoriza a execução de diferentes experimentos utilizando veias superficiais, partindo de princípios inicialmente descritos em artérias.

#### **4.3. Endotélio venoso e fatores de risco cardiovasculares**

O endotélio como regulador do fluxo sanguíneo tecidual é um dos principais fatores ligados ao controle da resistência periférica. Existem mediadores vasodilatadores e vasoconstritores com produção pelo endotélio ou com ação exercida por meio das células endoteliais. Em condições normais, o equilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores parece pender para uma situação basal de vasodilatação. Há disfunção endotelial quando a produção equilibrada de substâncias pelo endotélio se perde e a balança pende para o lado

das substâncias vasoconstritoras. As alterações metabólicas, genéticas e ambientais que predisõem à aterogênese têm como denominador comum a disfunção endotelial [56].

A seguir, serão discutidos, sumariamente, os efeitos de dois dos principais fatores de risco cardiovasculares tradicionalmente avaliados no contexto da disfunção endotelial: a hipertensão arterial e a diabetes melito.

#### **4.3.1. Hipertensão arterial sistêmica**

Um dos tópicos mais intrigantes da investigação científica na área de hipertensão é se o aumento da responsividade da vasculatura para o estímulo constritor contribui para a fisiopatologia do aumento de pressão sanguínea em pacientes hipertensos. Estudos do final da década de 60, conduzidos por Wals e colaboradores, utilizando a técnica de pletismografia, demonstraram que a distensibilidade venosa em antebraço estava reduzida em pacientes hipertensos, comparada com controles normotensos. Esse achado indica aumento do tônus venomotor em pacientes com hipertensão essencial, o qual foi reduzido quando esses pacientes foram tratados com várias drogas anti-hipertensivas [57].

Shkhvatsabaya e colaboradores, posteriormente, relataram resultados diferentes, conduzidos em vasos do dedo, nos quais o tônus venoso no leito vascular estava reduzido em pacientes hipertensos e aumentado durante a terapia [58]. Mais tarde, Takeshita e colaboradores confirmaram o aumento do tônus venoso no antebraço de pacientes hipertensos e demonstraram que a administração aguda de fentolamina levou à normalização parcial, sugerindo que esse aumento fosse, em parte, devido a mecanismos adrenérgicos [59]. Estudos mais recentes com indivíduos normotensos, porém de família de hipertensos, demonstraram diminuição da complacência venosa e aumento da pressão arterial, em resposta a aumentos agudos de volume [60]. Fitzpatrick e colaboradores

sugerem que a diminuição da distensibilidade venosa leva à redução do volume sanguíneo nas extremidades inferiores, quando na posição ortostática, e pode ser parcialmente responsável pela atenuada resposta da renina para a postura ortostática, freqüentemente observada em pacientes com hipertensão [61].

Estudos *in vitro* de veias retiradas de pacientes com hipertensão essencial também demonstram redução da distensibilidade, que não foi atribuída ao alargamento da espessura da camada média dessas veias, as quais exibiram um aumento da responsividade para a angiotensina II, e foram consideradas possivelmente relacionadas à redução pré-juncional de adrenoceptor  $\alpha_1$  (mediando auto-inibição e recaptção de noradrenalina) [62, 63].

Contrariando a hipótese da dessensibilização (*down-regulation*) de  $\alpha_1$ -adrenoceptores, Ford e colaboradores e Eicher e colaboradores estudaram veias superficiais da mão e não encontraram evidências do aumento da responsividade à ação vasoconstritora da infusão local de um agonista adrenoceptor- $\alpha_1$  (fenilefrina), em pacientes com hipertensão essencial, quando comparados a normotensos [64, 65]. Nesses mesmos pacientes, a curva dose-resposta para a fenilefrina foi estabelecida durante o tratamento oral com um antagonista adrenoceptor  $\alpha_1$ , o prazosin, em doses de 1-2 mg/dia. Os resultados mostraram o esperado desvio da curva para a direita, típico do antagonismo competitivo. Resultados similares foram demonstrados com a utilização de nifedipina oral, a qual também produziu desvio da curva para a direita, para o efeito venoconstritor da fenilefrina e noradrenalina [66]. Esses estudos ilustraram a utilidade da técnica de avaliação da complacência venosa, utilizando veias superficiais da mão para investigar efeitos de fármacos para o tratamento de doenças cardiovasculares sob condições experimentais e também terapêuticas.

Em um estudo conduzido no nosso grupo, por Rubira e colaboradores, demonstramos que a dilatação máxima produzida pela acetilcolina em pacientes hipertensos foi significativamente menor do que os valores normais, indicando que a disfunção endotelial está presente no sistema venoso de hipertensos [24].

Considerando que a hipertensão essencial é mais predominante na raça negra, Eichler e colaboradores compararam a responsividade de normotensos negros e brancos para infusão local de fenilefrina. Os resultados demonstraram uma vasoconstrição máxima significativamente maior nos brancos, embora a vasodilatação máxima (veias pré-constritas) obtidas pela infusão local de isoprenalina não tenha sido significativamente diferente entre os dois grupos [67].

Considerando que a resistência à insulina tem sido associada com hipertensão, Feldman e colaboradores investigaram se essa poderia exercer efeito vasodilatador direto e se este efeito se modificaria na presença de hipertensão arterial. Esses autores demonstraram que a insulina produziu dilatação dose-dependente nas veias pré-constritas da mão, um efeito que foi atenuado em pacientes hipertensos. Além disso, essa atenuação dos efeitos vasodilatadores foi correlacionada significativamente com a pressão sanguínea e com o índice de massa corporal [68].

#### **4.3.2. Diabete Melito**

Três estudos utilizando veias superficiais da mão foram realizados em pacientes diabéticos. Um deles, conduzido por Blochl-Daum e colaboradores, investigou se havia diferenças entre diabéticos tipo II, com hipertensão moderada, *versus* indivíduos saudáveis, nas respostas à infusão local de endotelina. A técnica de complacência da veia do dorso da mão foi utilizada, e os resultados demonstraram que a endotelina causou vasoconstrição de

início lento e dose-dependente em todos os indivíduos do estudo, porém sem nenhuma diferença na responsividade entre diabéticos e controles normais [69].

Em outro estudo, Eichler e colaboradores avaliaram diabéticos com neuropatia autonômica, diabéticos assintomáticos e controles normais. Esses autores demonstraram que os pacientes com neuropatia diabética autonômica requeriam doses menores de noradrenalina para se obter 50% da venoconstrição das veias superficiais da mão, quando comparados a diabéticos assintomáticos. No entanto, as curvas finais dose-resposta da fenilefrina não foram diferentes nos três grupos. Esses autores sugerem que a hipersensibilidade vascular para as catecolaminas em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica tenha sido determinada primariamente pela diminuição da captação neuronal final das catecolaminas [70].

Em pacientes diabéticos insulino-dependentes com microalbuminúria, verificou-se que a sensibilidade das veias superficiais da mão para a ação vasoconstritora da noradrenalina estava aumentada quando comparada com diabéticos sem microalbuminúria e indivíduos normais. A resposta exagerada para a noradrenalina parece preceder o desenvolvimento da hipertensão nesses pacientes, uma constatação que poderia ser responsável pela microalbuminúria atribuída à hipertensão intraglomerular [71].

No final da década de 90, Bodmer e colaboradores realizaram um estudo com pacientes diabéticos tipo I normotensos com microalbuminúria. Considerando que a nefropatia diabética atinge um terço dos diabéticos dependentes de insulina e que sua primeira evidência clínica é a microalbuminúria, considera-se que a disfunção endotelial poderia estar associada ao aumento da excreção de albumina. Utilizando a técnica de complacência da veia do dorso da mão, esses autores testaram a hipótese de que o doxazosin, um bloqueador seletivo dos adrenorreceptores  $\alpha_1$ , reduziria a resposta

vasoconstritora a noradrenalina. Os resultados sugerem que o  $\alpha$ -bloqueio com doxazosin reduz a resposta vasoconstritora à noradrenalina em diabéticos tipo I normotensos, podendo estar associados com uma pequena diminuição da excreção de albumina. Essas constatações, entretanto, foram limitadas do ponto de vista estatístico, por se tratar de um número pequeno de pacientes e pela ausência de um grupo-controle [72].

### **5. Disfunção endotelial na insuficiência cardíaca**

A participação da disfunção endotelial e de seus mediadores na patogênese da IC têm sido alvo de intensa investigação científica [15, 16, 73]. A disfunção endotelial implica condição fisiopatológica desreguladora e tem sido relacionada com diversas situações em que a ativação endotelial se tornou permanente e inapropriada [74]. Em modelos experimentais de IC grave, a disfunção endotelial provavelmente ocorre em estados avançados da doença. A maioria dos estudos demonstram evidências de prejuízo da função endotelial em animais *in vivo*. Por outro lado, em anéis vasculares isolados retirados de animais anestesiados, a função endotelial permanece preservada. Esses dados sugerem que a disfunção endotelial provavelmente ocorre *in vivo* e em vasos de resistência [75, 76].

A diminuição da vasodilatação em resposta à infusão de acetilcolina foi demonstrada, pela primeira vez, por Förstermann e colaboradores em artérias epicárdicas de corações retirados de pacientes com IC idiopática e cardiopatia isquêmica [77]. Esses resultados foram confirmados também por outros métodos de avaliação da função endotelial, como angiografia quantitativa para coronárias epicárdicas [78], além da pletismografia da artéria radial [79] e de membros inferiores [80]. Além disso, em todos esses estudos, a resposta vasodilatadora a agentes nitrovasodilatadores diretos foi normal ou somente pouco reduzida.

Em outro estudo, envolvendo pacientes com IC e um grupo de controles normais, foi infundido na artéria braquial um inibidor da óxido nítrico sintase, a L-NMMA, o trinitrato de gliceril e a serotonina. Surpreendentemente, as respostas vasomotoras não se alteraram após a infusão de L-NMMA, sugerindo que o óxido nítrico não contribui para o tônus vascular basal em pacientes com IC. Essa constatação não foi confirmada posteriormente por outros investigadores. Por outro lado, as respostas alteradas ao trinitrato de gliceril e à serotonina sugeriram que existe disfunção, tanto de músculo liso como do endotélio em pacientes com IC [32].

Drexler e colaboradores conduziram um estudo com pacientes com IC crônica e controles normais para testar a hipótese de que o aumento da vasoconstrição periférica poderia prejudicar a liberação de óxido nítrico. Os pacientes foram comparados a controles normais, e a técnica utilizada foi a avaliação do endotélio por ultra-som com injeções intra-arterial de acetilcolina e L-NMMA. Os resultados demonstraram prejuízo da vasodilatação dependente do endotélio nos pacientes com IC, sugerindo redução da liberação do óxido nítrico [81]. Em contraste com esses resultados, outro estudo conduzido por Katz e colaboradores demonstraram efeitos atenuados da L-NMMA na circulação do antebraço de pacientes com IC, quando comparados com controles normais [82].

De um modo similar aos resultados experimentais, respostas à acetilcolina estão significativamente diminuídas em pacientes com IC. As respostas vasodilatadoras a agentes diretos como nitroglicerina, nitroprussiato de sódio ou adenosina são também levemente diminuídas. A dificuldade de vasodilatação decorrente da acetilcolina está relacionada à gravidade da IC, sendo independente da etiologia dessa doença [76]. Vários mecanismos podem estar envolvidos nessa redução, entre os quais a diminuição da produção e o aumento da degradação do óxido nítrico, ou interações neuroendócrinas ou de fármacos

[76]. Também existem outros mecanismos potencialmente envolvidos, como redução da atividade da enzima óxido nítrico sintase, dificuldade da função ou transdução dos receptores muscarínicos, redução da disponibilidade ou utilização da L-arginina, acetilcolina induzindo liberação de prostanóides vasoconstritores ou também dificuldade de o músculo liso responder ao óxido nítrico [73]. Além de todos esses mecanismos envolvidos na disfunção endotelial na IC, o papel do estresse oxidativo na patogênese dessa anormalidade também tem sido estudado [20]. Alterações crônicas nas condições de fluxo regional e ativação crônica de numerosos fatores autócrinos, parácrinos e endócrinos, além de citocinas, podem contribuir para a patogênese da função endotelial alterada na IC [83-85].

Utilizando a técnica de pletismografia venosa com radioisótopo, Nightingale e colaboradores conduziram um estudo com o objetivo de avaliar se a disfunção endotelial ocorria no leito da capacitância venosa do antebraço em pacientes com IC, além de determinar o papel do óxido nítrico na modulação do tônus venoso. Nesse estudo, também foi avaliada a vasodilatação mediada pelo fluxo através da técnica da ecografia vascular por ultra-som na artéria braquial. Os resultados indicaram marcada disfunção endotelial arterial e preservação, tanto dos níveis basais de óxido nítrico como da liberação para o estímulo na capacitância venosa do antebraço. Os autores reforçam que essas constatações podem oferecer uma nova visão para os mecanismos de disfunção endotelial na IC e potencial para novas terapias [86].

Dois estudos recentes na literatura [39, 87], utilizando a técnica da complacência da veia do dorso da mão, foram conduzidos em pacientes com IC grave, porém não com infusão de acetilcolina. Feng e colaboradores demonstraram que as respostas vasoconstritoras à infusão do neuropeptídeo Y em pacientes com IC grave estão



aumentadas [39]. Love e colaboradores avaliaram em pacientes com IC os efeitos vasoconstritores da endotelina-1, sugerindo que tanto receptores agonistas como os antagonistas venosos contribuem para as respostas vasoconstritoras [87].

## **6. Racionalização do Estudo**

A técnica de complacência da veia do dorso da mão é uma metodologia simples, segura, reprodutível e confiável para estudar o endotélio venoso. Entretanto, estudos na literatura de avaliação do endotélio venoso em pacientes com IC são escassos. Essas avaliações são particularmente interessantes na IC porque poderiam trazer contribuições para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na regulação do tônus venoso, o qual tem um papel potencial importante na regulação das pressões de enchimento intracardíacas [88]. Recentemente, nosso grupo conduziu estudo de caso-controle e identificou redução da resposta venodilatadora endotélio dependente (estímulo induzido por acetilcolina) e independente (estímulo induzido com nitroprussiato de sódio) em pacientes com IC ambulatoriais e estáveis, utilizando a técnica da complacência venosa do dorso da mão [17]. No contexto da IC grave e refratária, o estudo do endotélio venoso também é atrativo, pois as veias de capacitância acomodam aproximadamente 70% do volume sanguíneo total, cujo ajuste é um aspecto da homeostase corporal com implicações relevantes na IC, uma vez que também se relaciona com pressões de enchimento cardíacas e, por conseguinte, com muito dos sintomas congestivos que caracterizam a síndrome. No presente estudo, buscamos avaliar a função endotelial venosa antes e imediatamente depois da compensação clínica em pacientes que se apresentam com IC aguda e descompensada em ambiente hospitalar.

## **7. Hipótese**

Pacientes com Insuficiência Cardíaca descompensada apresentam disfunção endotelial venosa que melhora após compensação clínica.

## **8. Objetivos**

### **8.1. Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da compensação clínica na função endotelial venosa em pacientes com Insuficiência Cardíaca durante a internação hospitalar.

### **8.2. Objetivo Específico**

Correlacionar a função endotelial venosa com o exame clínico, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e níveis séricos de Peptídeo Natriurético tipo-B.

## REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*, 2000; **102**: 14-23.
2. Bristow MR. Why does the myocardium fail? insights from basic science. *Lancet*, 1998; **352**: 8-14.
3. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiologic features of cardiac failure. *Br Heart J*, 1994; **72**: 3-9.
4. Goldman JH, McKenna WJ. The epidemiology of heart failure secondary to coronary artery disease. *Coronary Artery Dis*, 1998; **9**: 625-8.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz latino americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol*, 2005; 1-132.
6. Barreto ACP, Nobre MRC, Wajngarten M. Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*, 1998; **71**: 15-20.
7. IBGE. Instituto brasileiro de geografia e estatística. 2000.
8. DATASUS. Ministério da Saúde. 2004.
9. American Heart Association. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 1-82.
10. Philbin EF, di Salvo TG. Prediction of hospital readmission for heart failure: development of a simple risk score based on administrative data. *J Am Coll Cardiol*, 1999; **33**: 1560-6.
11. Bennet SJ, Baker SL, Milgrom LB, Kirchgassner A, Birt J, Pressler ML. Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *Am J Crit Care*, 1998; **7**(3): 168-74.

12. Opasich C, Febo O, Ricardi G, Traversi E, Forni G, Pinna G PM, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Card*, 1996; **78**: 354-7.
13. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompenation of heart failure. *Arch Inter Med*, 1988; **148**: 2013-6.
14. Heitzer T, Baldus S, Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; **25**: 1174-9.
15. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*, 2005; **26**: 65-9.
16. Colombo PC, Banchs JE, Celaj S, Talreja A, Lachmann J, Malla S, et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation*, 2005; **111**: 58-62.
17. Rabelo ER, Irigoyen MC, Moreno H, Colombo FC, Rubira M, Ruschel K, et al. Venous endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2003; **9**(5): 16.
18. Foerstermann U, Muegge A, Alheid U, Haverich A, Froelich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res*, 1988; **62**: 185-90.
19. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005; **111**: 310-4.

20. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*, 2002; **106**: 3073-8.
21. Setoguchi S, Hirooka Y, Eshima K, Shimokawa HT. A. Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002; **39**: 363-8.
22. Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, Ferreira-Melo SE, Plentz R, Barbieri D, et al., Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta Pharmacol Sin*, 2005; **26**(4): 447-52.
23. Plentz RD, Irigoyen MC, Muller AS, Casarini DE, Rubira M, Moreno H, et al. Disfunção endotelial venosa em pacientes com doença de chagas sem insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 2006; **86**: 466-71.
24. Rubira M. Função endotelial venosa na hipertensão arterial sistêmica, in Pós-Graduação em Ciência Nefrológicas. 2003; Universidade Federal de São Paulo: São Paulo.
25. Silva AMV. Função endotelial venosa em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, in Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia. 2004; Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre.
26. Bedarida GV, Bushell E, Haefeli WE, Blaschke TF, Hoffman BB. Responsiveness to bradykinin in veins of hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 1993; **88**: 2754-61.
27. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998; **25**: 640-3.

28. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **39**: 257-65.
29. Vanderheyden M, Kersschot E, Paulus WJ. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. *Eur Heart J*, 1998; **19**: 747-52.
30. Celermajer DS. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs*, 1997; **53**(1): 30-41.
31. Bank AJ, Shammas RA, Mullen K, Chuang PP. Effects of short-term forearm exercise training on resistance vessel endothelial function in normal subjects and patients with heart failure. *J Card Fail*, 1998; **4**: 193-201.
32. Maguire SM, Nugent AG, McGurk C, Johnston GD, Nicholls DP. Abnormal vascular responses in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart*, 1998; **80**: 141-5.
33. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxal vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1986; **315**: 1046-51.
34. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de indicação do ultra-som intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol*, 2003; **81**(II): 1-10.
35. American College of Cardiology. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**(5): 1-15.
36. Maier W, Windecker S, Kung A. Exercise-induced coronary artery vasodilation is not impaired by stent placement. *Circulation*, 2002; **105**(20): 2373-7.

37. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hiroyuki H, Wainstein M, Behrendt D, et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet*, 2002; **359**: 1108-13.
38. Aellig WH. A new technique for recording compliance of human hand veins. *Br J Clin Pharmacol*, 1981; **11**: 237-43.
39. Feng QP, Lambert ML, Callow ID, Arnold JMO. Venous neuropeptide Y receptor responsiveness in patients with chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 2000; **67**: 292-8.
40. Moreno H, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose A, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*, 1998; **44**: 1040-5.
41. Chalon S, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves venous endothelial dysfunction in chronic smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; **65**: 295-303.
42. Tangphao O, Chalon S, Moreno H, Abiose AK, Blaschke TF, Hoffman BB. Heparin-induced vasodilation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; **66**: 232-8.
43. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; **288**: 373-6.
44. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *New Engl J Med*, 1988; **319**: 462-7.

45. Yang Z, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ Res*, 1991; **68**: 52-60.
46. Arner M, Hogestatt ED. Endothelium-dependent relaxation and effects of prostacyclin, endothelin and platelet-activating factor in human hand veins and arteries. *Acta physiol Scand*, 1991; **142**: 165-72.
47. Collier J, Vallance P. Endothelium-derived relaxing factor is an endogenous vasodilator in man. *Br J Pharmac*, 1989; **97**: 639-41.
48. Collier J, Vallance P. Biphasic response to acetylcholine in human veins in vivo: the role of the endothelium. *Clin Sci*, 1990; **78**: 101-4.
49. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res*, 1989; **23**: 1053-7.
50. Luscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung*, 1990; **27**: 27-34.
51. Schulte K-L, Laber E, Meyer-Sabellek WA, Distler A, Gotzen R. Specific  $\alpha$ -adrenoceptor mediated with the calcium entry blockers nifedipine and diltiazem. *J Hypertension*, 1985; **3**: 239-41.
52. Kaiser GA, Ross J, Braunwald E. Alpha and beta-adrenergic receptor mechanisms in the systemic venous bed. *J Pharmac Exp Ther*, 1964; **144**: 156-62.
53. Sicuteri F, Fanciullacci M, Bianco PLD. Alpha and beta adrenergic receptors in human veins: activity of a new beta-blocking agent. *Med Pharmac Exp*, 1966; **15**: 73-8.



54. Sicutery F, Bianco PLD, Fanciullacci M, Franchi G. II test della venoconstrizione per la misura della sensibilità alla 5-idrossitriptamina e alle catecolamine nell'uomo. *Boll Soc Ital Biol Sperim*, 1964; **40**: 1148-50.
55. Bianco PLD, Fanciullacci M, Franchi G, Sicuteri F. Human 5-hydroxytryptamine venomotor receptors. *Pharmac Res Comm*, 1975; **7**: 395-408.
56. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. *Hypertension*, 1989; **13**(6): 658-67.
57. Walsh JA, Hyman CH, Maronde RF. Venous distensibility in essential hypertension. *Cardiovasc Res*, 1969; **3**: 338-49.
58. Shkhvatsabaya IK, Erina EV, Almusai AI. Venous tone in essential hypertension. *Cor Vasa*, 1977; **19**: 184-96.
59. Takeshita A, Mark AL. Decreased venous distensibility in borderline hypertension. *Hypertension*, 1979; **1**: 202-6.
60. Widgren BR, Berglund G, Wikstrand J, Andersson OK. Reduced venous compliance in normotensive men with positive family histories of hypertension. *J Hypertension*, 1992; **10**: 459-65.
61. Fitzpatrick MA, Hinderliter AL, Egan BE, Julius S. Decreased venous distensibility and reduced renin responsiveness in hypertension. *Hypertension*, 1986; **8**(2): 36-43.
62. Sudhir K, Esler M, Angus J, Jennings G. Human veins have reduced neuronal norepinephrine uptake in primary hypertension. *Circulation*, 1988; **78**: 173.
63. Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins-1. *Br J Pharmac*, 1994; **38**: 181-96.

64. Ford GA, Katzir D, Blaschke TF, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in essential hypertension: alpha adrenergic blockade during prazosin therapy. *Clin Res*, 1989; **37**: 103.
65. Eichler H-G, Ford GA, Blaschke TF, Swislocki A, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in essential hypertension-alpha adrenergic blockade during prazosin therapy. *J Clin Invest*, 1989; **83**: 108-12.
66. Ford GA, Katzir D, Blaschke TF, Hoffman BB. Responsiveness of peripheral veins to vasodilators and the effect of nifedipine on alfa-adrenergic responsiveness in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 1991; **50**: 192-8.
67. Eichler H-G, Blaschke TF, Hoffman BB. Decreased responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in black normotensive males. *J Cardiovasc Pharmac*, 1990; **16**: 177-81.
68. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet*, 1993; **342**: 707-9.
69. Blochl-Daum B, Vierhapper H, Eichler H-G, Waldhausl W. Endothelin-induced venoconstriction is unaffected by type 2-diabetes: in vivo effect of histamine on the endothelin action on veins. *Arch Int Pharmacodyn*, 1992; **316**: 90-6.
70. Eichler H-G, Blaschke TF, Kraemer FB, Ford GA, Blochl-Daum B, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to  $\alpha$ -adrenoreceptor agonists in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Sci*, 1992; **82**: 163-8.
71. Bodmer CW, Patrick AW, How TV, Williams G. Exaggerated sensitivity to NE-induced vasoconstriction in IDDM patients with microalbuminuria. Possible etiology and diagnostic implications. *Diabetes*, 1992; **41**: 209-14.

72. Bodmer CW, Lake D, Savage MW, Williams G. Hand veins responses to noradrenaline in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria: effects of  $\alpha$ -adrenoceptor blockade with doxazosin. *Current Medical Research and Opinion*, 1999; **15**: 169-76.
73. Kiowski W, Sutsch G, Schalcher C, Brunner HP, Oechslin E. Endothelial control of vascular tone in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; **32**(3): 67-73.
74. Balleman BJ. Endothelial cell activation. *Kidney Int*, 1998; **53**: 1810-26.
75. Drexler H, Hablawetz E, Lu W, Christes A. Effects of inhibition of nitric oxide formation on regional blood flow in experimental myocardial infarction. *Circulation*, 1992; **86**(1): 255-62.
76. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J*, 1998; **19**: 41-7.
77. Forstermann U, Mugge A, Alheid U, Haverich A, Frolich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilatation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res*, 1988; **62**(2): 185-90.
78. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, et al. Endothelium-dependent dilatation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1990; **81**(3): 772-99.
79. Kubo SH, Rector TS, Banki AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*, 1991; **84**: 1589-96.

80. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1992; **19**(5): 918-25.
81. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1992; **69**(19): 1596-601.
82. Katz SD, Krum H, Packer M. Resting and exercise-induced release of endothelium derived nitric oxide is impaired in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1994; **23**: 272.
83. Katz SD. Mechanisms and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure. *Current Opinion in Cardiology*, 1997; **12**: 259-64.
84. Singal PK, Khaper N, Belló-Klein A, Bhayana M. Oxidative stress status in the transition of hypertrophy to heart failure. *Heart Failure Rev*, 1999; **4**: 353-60.
85. Singal PK, Khaper N, Farahmand F, Belló-Klein A. Oxidative stress in congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 2000; **2**: 206-11.
86. Nightingale AK, Blackman DJ, Ellis GR, Schmitt M, Thurgood JAM, Jones EA, et al. Preservation of venous endothelial function in the forearm venous capacitance bed of patients with chronic heart failure despite arterial endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**: 1062-8.
87. Love MP, Haynes WG, Webb DJ, McMurray JJV. Venous endothelin receptor function in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*, 2000; **98**: 65-70.
88. Webb DJ, The pharmacology of human blood vessels in vivo. *J Vasc Res*, 1995; **32**: 2-15.

**ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM PORTUGUÊS**

**Recuperação Precoce da Disfunção Endotelial Venosa após  
Compensação Clínica na Insuficiência Cardíaca Aguda  
Descompensada**

## RESUMO

**Introdução:** A disfunção do endotélio venoso tem sido pouco explorada na insuficiência cardíaca (IC), embora esta possa estar relacionada a alterações volêmicas e piora da morbidade por quadros congestivos. Nesse estudo, avaliamos o efeito da compensação clínica na função endotelial venosa (FEV) em pacientes com IC durante a internação hospitalar.

**Métodos:** Pacientes admitidos por IC descompensada foram submetidos à avaliação da FEV, teste de caminhada de 6 minutos e coleta de peptídeo natriurético tipo B (BNP) na admissão e antes da alta hospitalar. A FEV foi avaliada pela técnica de complacência da veia do dorso da mão. Curvas dose-respostas foram construídas para avaliar a vasodilatação dependente do endotélio após administração de acetilcolina (ACH) e vasodilatação independente com nitroprussiato de sódio (NPS) após pré-constricção com fenilefrina.

**Resultados:** Foram avaliados 15 pacientes, com idade de  $61 \pm 14$  anos, 80% sexo masculino e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $27 \pm 10\%$ . Durante a internação observamos uma melhora significativa na classe funcional ( $P < 0,01$ ), redução no peso corporal (diferença média de 3,8 Kg,  $P < 0,01$ ), aumento na distância percorrida em 6 min (diferença média de 107 metros,  $P < 0,01$ ) e tendência a redução nos níveis de BNP. A resposta à ACH foi significativamente menor na admissão quando comparado à resposta pré-alta hospitalar ( $40 \pm 28\%$  versus  $86 \pm 52\%$ , respectivamente,  $P < 0,01$ ). A resposta ao NPS foi semelhante em ambos os períodos ( $180 \pm 111\%$  versus  $167 \pm 93\%$ , respectivamente). Nenhuma mudança significativa no uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e beta-bloqueadores foi observada durante a internação.

**Conclusões:** Pacientes com IC descompensada sofrem marcada disfunção venosa dependente do endotélio com recuperação parcial durante o tratamento hospitalar. Essa recuperação ocorreu em paralelo com a melhora de outros marcadores de congestão clínica, mas não foi associada com o uso de inibidores da ECA e beta-bloqueadores.

## INTRODUÇÃO

A descompensação da insuficiência cardíaca (IC) se associa com sintomas congestivos e elevadas pressões de enchimento ventricular. O estudo do tônus venoso torna-se atrativo dentro desse contexto, considerando-se que as veias de capacitância acomodam aproximadamente 70% do volume sangüíneo total. Esse parece ser um aspecto da homeostase corporal com implicações relevantes na IC, uma vez que pequenas alterações no tônus vascular poderiam implicar em dificuldade no ajuste volêmico nesses pacientes [1, 2].

Embora a disfunção endotelial classicamente seja estudada no leito arterial [3-6] e como tal, tem sido considerada por muitos como um evento precoce e preditivo de aterosclerose [7], as veias são apropriadas para estudos funcionais [8]. A avaliação da função endotelial no território venoso pode ser realizada através da técnica de complacência da veia do dorso da mão, sendo metodologia simples, segura e minimamente invasiva [9-11]. Estudos utilizando essa abordagem de avaliação, entretanto, permanecem pouco explorados na IC. Recentemente nosso grupo identificou redução da resposta venodilatadora endotélio dependente e endotélio independente em pacientes com IC em comparação a indivíduos controles [12]. Frente a essas constatações, buscamos avaliar se

pacientes hospitalizados com IC descompensada apresentam melhora da função endotelial venosa durante a fase aguda de compensação clínica da doença no presente estudo.

## MÉTODOS

Pacientes admitidos com IC foram selecionados de um hospital universitário terciário, em Porto Alegre, Brasil. O diagnóstico de IC foi definido pela equipe assistente e confirmado por cardiologista experiente em IC, considerando os critérios diagnósticos de Boston [13]. Pacientes consecutivos elegíveis para o estudo e que concordaram em participar foram incluídos no período de agosto/2004 a Janeiro/2006. Os critérios de elegibilidade foram idades  $\geq 18$  anos, fração de ejeção  $\leq 45\%$ , classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), independente da etiologia. Foram incluídos somente pacientes com acesso venoso periférico viável no dorso da mão, assim como pacientes aptos para realização do Teste de Caminhada de 6 minutos. Não foram incluídos pacientes com IC que apresentaram infarto agudo do miocárdio durante a internação, pacientes submetidos à revascularização miocárdica (angioplastia coronariana transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio) no último mês ou com IC secundária à sepse. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A todos os indivíduos do estudo foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram obtidos dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes por meio de protocolo estruturado.

### **Avaliações clínicas**



Dados da história clínica dos pacientes incluídos no protocolo, bem como as medicações em uso no momento das avaliações foram coletados. O exame físico foi realizado no período basal e pré-alta, após a realização da avaliação da função endotelial venosa, sendo direcionado a pacientes com IC, conforme protocolo previamente validado [14].

De forma resumida, foram observados e categorizados a presença de sinais e sintomas de IC, conforme previamente descrito: crepitações pulmonares (0-4 pontos), terceira bulha (0-1 pontos), turgência jugular (descrever em cm), edema periférico (0-4 pontos), história de ortopnéia (0-4 pontos), pressão proporcional de pulso (0-1 pontos), frequência cardíaca (0-1 pontos) e refluxo hepato-jugular (0-4 pontos). A soma dos valores obtidos na avaliação clínica de sinais e de sintomas de IC determina um escore clínico de congestão. Para avaliação da classe funcional utilizamos a classificação da NYHA [15].

### **Avaliação da função endotelial venosa**

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação da função endotelial venosa pela técnica de complacência da veia dorsal da mão (*Dorsal Hand Vein Technique*). Os pacientes foram submetidos a duas avaliações, sendo a inicial nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar, considerada fase de descompensação da IC (basal), e a segunda avaliação nas 48 horas que antecederam a alta hospitalar (pré-alta).

As avaliações foram realizadas em uma sala apropriada com temperatura de 21-22° conforme orientações estabelecidas para experimentos de avaliação da função endotelial venosa [16]. Medicações como vasodilatadores e betabloqueadores foram suspensas 6 horas antes da avaliação da função endotelial.

Durante toda avaliação, os pacientes permaneceram na posição supina com o antebraço em um suporte cômodo, com um ângulo de 30 graus em relação ao coração (Figura 1A). Um cateter periférico foi inserido em uma veia do dorso da mão, sendo infundidas as medicações em bomba de infusão na velocidade de 0,3 mL/min.

Um transdutor (LVDT, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) capaz de detectar pequenos deslocamentos lineares foi colocado sobre a superfície dorsal da mão e fixado firmemente à pele (Figura 1B). Um pino metálico pesando 0,5g, que desliza através do transdutor, teve uma de suas extremidades colocadas sobre um ponto da veia a ser estudada a aproximadamente 1 cm da ponta da agulha utilizada para infusões de fármacos. O deslocamento vertical desse pino de acordo com o grau de dilatação ou constrição da veia gera um sinal no transdutor que é amplificado e registrado em papel milimetrado. Medidas do calibre da veia por este método foram realizadas após a insuflação de um manguito de esfigmomanômetro a 40 mm Hg colocado no mesmo braço. As variações no calibre da veia sob estado de congestão venosa foram calculadas pela diferença da posição do pino metálico antes e após a insuflação do manguito.

Inicialmente uma solução fisiológica a 0,9% foi infundida durante 30 minutos para possibilitar a recuperação do tônus venoso local após a venoconstrição causada pela inserção da agulha, e então se procedeu ao registro das curvas basais de vasodilatação. Após infusão de soro fisiológico, foi realizada uma infusão de doses crescentes de fenilefrina, a cada 7 minutos, até obter-se 70% de constrição em relação ao valor basal, estabelecendo estado basal de venoconstrição para avaliação da resposta vascular venosa.

Enquanto fenilefrina foi continuamente infundida, acetilcolina foi administrada simultaneamente em concentrações crescentes a cada 3 minutos com o objetivo de avaliar a vasodilatação dependente do endotélio e construir curvas dose-resposta completas. Após

um período de 30 minutos para o completo desaparecimento dos efeitos da acetilcolina, doses crescentes de nitroprussiato de sódio (NPS) foram infundidas a cada 3 minutos, sob a mesma condição de pré-constricção utilizada anteriormente (70%), objetivando a avaliação da resposta vasodilatadora independente do endotélio. O volume de líquido infundido ao longo da avaliação foi de aproximadamente 40mL por exame. As respostas à venoconstricção pela fenilefrina (Winthrop lab, New York,USA), foram moduladas com doses entre 25 e 100 ng/min gerando estado de constricção de 70% em relação ao estado basal. As 7 doses (0,36ng/min, 3,6ng/min, 36ng/min, 360ng/min, 720ng/min, 1800ng/min) de acetilcolina (Divisão de Farmácia da Universidade de São Paulo, Brasil) foram utilizadas para uma completa curva dose-resposta de venodilatação nas veias da mão pré-constritas. As três doses (495 ng/min, 991 ng/min e 1981 ng/min) de NPS (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, Brasil) foram infundidas no final da avaliação.

Essas doses tem sido infundidas em estudos anteriores, em um grande número de voluntários normais e pacientes, e são consideradas seguras, acarretando efeitos sistêmicos negligenciáveis [12, 17, 18].

### **Avaliação do BNP**

Amostras de sangue periférico dos pacientes foram coletadas em frasco estéril contendo EDTA após cada exame de avaliação da função endotelial venosa. A dosagem do BNP foi feita utilizando-se a tecnologia de imunoensaio miniaturizada, quantitativa, de dosagem rápida e precisa [19]. O material é processado imediatamente em centrífuga apropriada por 15 minutos a 2500 rotações. O plasma sanguíneo foi armazenado a uma temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ . As análises do BNP foram realizadas ao final de todos os experimentos de avaliação da função endotelial venosa. O ponto de corte do teste

usualmente estabelecido para discernir pacientes com ou sem IC é de 100 pg/mL [19-21]. Nesse ponto, o teste resulta numa sensibilidade de 90%, especificidade de 76% e acurácia de 83% [19-21]. Todos os paciente realizaram as duas coletas de sangue, com exceção dos dois primeiros pacientes que por questões logísticas tiveram apenas a primeira amostra mensurada.

### **Teste de Caminhada de 6 minutos**

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação de sua capacidade funcional por meio do teste de caminhada de 6 minutos após o experimento da função endotelial venosa. Este teste mede a distância máxima que um paciente pode andar por conta própria em um corredor durante 6 minutos estabelecendo sua velocidade [22-24]. Os pacientes foram encorajados a utilizar roupas leves e sapatos confortáveis durante a realização do teste. A distância caminhada foi computada em metros. Um dos pacientes do estudo não conseguiu completar o teste por apresentar dor forte nos membros inferiores.

### **Logística**

A Figura 2 ilustra o fluxograma do estudo. Após a realização das avaliações basais, os pacientes permaneceram internados nas suas respectivas equipes assistenciais. Os investigadores não interferiram nas condutas terapêuticas adotadas pelas equipes clínicas em nenhum momento do estudo. Em particular, as decisões de instituir diferentes terapias farmacológicas não foram determinadas pelos pesquisadores. Nas 48 horas anteriores a alta hospitalar, as avaliações foram repetidas.

### **Análise Estatística**

As variáveis contínuas são descritas como média  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis categóricas são descritas em números absolutos e porcentagens. Variações do diâmetro da veia do dorso da mão foram calculadas por delta percentual do estado de pré-constricção estabelecido e as respostas de vasodilatação, tomando como referência o grau de dilatação na condição basal. A resposta de dilatação máxima pela acetilcolina e nitroprussiato foi utilizada como valor de referência para comparação entre os pacientes com IC descompensados (basal) e compensados (pré-alta hospitalar) através de testes *t* de Student pareado, assim como as diferenças nas características clínicas entre estes momentos. Para verificar as associações entre as medicações utilizadas no período basal e pré-alta hospitalar, utilizamos o teste de McNemar para as frequências e o teste de Wilcoxon para as doses utilizadas.

Para todas as análises, um valor de *P* bi-caudal  $< 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 14.0.

## **RESULTADOS**

### **Características clínicas e demográficas da população**

Foram incluídos 15 pacientes com IC descompensada. Os pacientes eram predominantemente brancos (60%), masculinos (80%), com idade média de  $61 \pm 14$  anos, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo de  $27,5 \pm 10\%$ , sendo 40% de etiologia isquêmica. Dentre as comorbidades clínicas, a hipertensão arterial sistêmica estava presente em 47% dos pacientes. As demais características clínicas dos pacientes estão demonstradas na Tabela 1.

### **Variáveis clínicas e hemodinâmicas antes e após compensação da IC**

Durante o protocolo do estudo, observou-se melhora clínica dos pacientes, evidenciada pelas constatações de exame físico antes e após a compensação (Figura 3). O escore final de exame físico dos pacientes, antes da alta hospitalar, foi significativamente menor quando comparado com o período basal ( $12,1 \pm 3$  versus  $3,4 \pm 1$ ,  $P < 0,001$ ). Os níveis pressóricos, a pressão proporcional de pulso e frequência cardíaca, entretanto, não se alteraram de forma significativa durante o período de observação (Tabela 2). Concordante com as constatações de exame físico, houve melhora funcional clara nos pacientes estudados: na inclusão todos se encontravam em classe funcional III e IV (27% e 73%, respectivamente), enquanto que, na alta hospitalar, estavam em classe I (60%) e II (40%) da NYHA (Figura 4). Objetivamente, houve também redução importante do peso corporal durante o processo de estabilização clínica (Figura 5). No período basal o peso médio era de  $67,1 \pm 13,8$  kg, observando-se redução média de 3,8 kg ( $P < 0,01$ ) no período pré-alta hospitalar.

### **Teste de caminhada de 6 minutos**

As constatações referentes ao Teste de Caminhada de 6 minutos estão demonstradas na Figura 6. Como esperado, a avaliação inicial identifica grupo de pacientes com intensa limitação funcional, com distância percorrida de apenas  $145 \pm 83$  metros. Após a compensação clínica, observamos incremento de aproximadamente 75% da distância alcançada, atingindo-se  $252 \pm 74$  metros percorridos ( $P < 0,01$ ).

### **Avaliação da função endotelial venosa**

O estudo do endotélio venoso foi realizado no período basal e pré-alta em todos os pacientes arrolados. Durante os procedimentos de avaliação endotelial nenhuma intercorrência clínica maior foi observada, apesar da necessidade de decúbito dorsal prolongado (os testes duraram em média 180 minutos). A acetilcolina foi administrada para avaliação da resposta vasodilatadora endotélio dependente e NPS para estudo da resposta endotélio independente. A função endotelial venosa estava significativamente alterada no período basal, com resposta vasodilatadora máxima à infusão de acetilcolina de  $39,3 \pm 28\%$  (Figura 7). Na avaliação subsequente, após estabilização clínica, houve melhora significativa da capacidade vasodilatadora endotélio dependente, com incremento médio superior a 100% (resposta vasodilatadora máxima na alta foi de  $86,3 \pm 52\%$ ,  $P < 0,01$ ). Essa melhora não foi evidenciada na resposta vasodilatadora endotélio independente, pois não se observaram diferenças significativas induzidas pelo NPS entre os períodos avaliados (Figura 8).

### **Medicações**

O padrão de uso das medicações utilizadas antes e após a compensação clínica está descrito na Tabela 3. Na admissão hospitalar, todos os pacientes usavam terapia diurética, a maioria estava recebendo digoxina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), enquanto que aproximadamente a metade usava espironolactona. Durante a fase de estabilização, 7(46,6%) pacientes receberam terapia diurética endovenosa. Na alta hospitalar, surpreendentemente, não se identificaram mudanças significativas na dose e no uso das medicações. Em particular, não houve incremento no percentual de pacientes utilizando medicações que sabidamente alteram a função endotelial arterial, como os inibidores da ECA e beta-bloqueadores.

### **Exames Laboratoriais e Níveis Séricos de BNP**

Os exames laboratoriais como creatinina ( $1,3 \pm 0,4$  versus  $1,4 \pm 0,3$  mg%,  $p = 0,59$ ), sódio ( $140 \pm 2$  versus  $139,9 \pm 4,9$  mEq/l,  $p = 0,81$ ) hemoglobina ( $13 \pm 1,5$  versus  $12,8 \pm 2$  mg%,  $p = 0,89$ ) e hematócrito ( $40,4 \pm 4,5$  versus  $40,2 \pm 6,8\%$ ,  $p = 0,74$ ) não apresentaram diferenças significativas com relação ao período basal. Os valores basais de BNP foram bastante heterogêneos (variando de  $713 \pm 587$  até  $531 \pm 388$  pg/ml,  $P = 0,18$ ). Houve redução média de aproximadamente 182 pg/ml durante a fase de compensação (Figura 9).

### **DISCUSSÃO**

Congestão clínica associada à desbalanço hemodinâmico é responsável pela maioria dos sinais e sintomas na IC, particularmente nos períodos de descompensação aguda [25, 26]. Os sinais e sintomas clínicos de congestão, reconhecidamente marcadores de elevação das pressões cardíacas de enchimento, também parecem estar associados com prognóstico reservado [14, 27, 28]. Embora diversas evidências indiquem que disfunção endotelial tenha papel relevante na fisiopatologia, apresentação clínica e avaliação prognóstica da síndrome da IC [29, 30], a avaliação da função endotelial durante episódios de descompensação aguda ainda não foi estudada de forma detalhada. No presente estudo, identificamos que pacientes que se apresentam clinicamente com IC descompensada em ambiente hospitalar têm melhora acentuada e significativa na função endotelial venosa, após período de compensação clínica. Essa melhora ocorre de forma paralela ao desaparecimento de sinais de congestão clínica e laboratorial, e parece não ser mediada diretamente por fármacos que sabidamente acarretam benefícios na função endotelial arterial.



A presença de disfunção endotelial arterial, e suas implicações clínicas, já esta bem documentada em paciente com IC [30-34]. Disfunção endotelial arterial foi demonstrada, por exemplo, em 14 pacientes portadores de IC com disfunção ventricular grave, sendo restaurada com infusão de tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), co-fator essencial da enzima sintetase de óxido nítrico [35]. Em 2001, Nightingale e colaboradores publicaram um estudo clássico de avaliação de endotélio arterial e venoso, envolvendo 24 pacientes com IC grave, a maioria em classe funcional III e IV da NYHA. O endotélio venoso foi avaliado por pletismografia radioisotópica do antebraço e a função endotelial arterial com ultra-som de alta resolução da artéria braquial. Estes autores sugeriram que haveria preservação da função endotelial no leito venoso a despeito de marcada disfunção endotelial arterial. Os resultados encontrados foram atribuídos em parte ao uso de inibidores da ECA, que não foram suspensos durante as avaliações, sugerindo que essa droga possa reduzir o tônus venoso e, portanto, melhorar a hemodinâmica central [2]. Recentemente, nosso grupo comprovou a presença de alterações da função endotelial venosa no dorso da mão em pacientes com IC grave em um estudo de caso-controle. A venodilatação máxima em resposta a infusões de acetilcolina, avaliada pela técnica de complacência venosa, se mostrou significativamente inferior nos pacientes com IC comparativamente aos controles, sugerindo a presença de acentuada disfunção endotelial venosa no grupo de pacientes com IC. A venodilatação endotélio-independente foi similar entre pacientes e controles [12].

Estudos que se propõem a avaliar o comportamento da função endotelial especificamente durante a fase de descompensação aguda da IC são escassos na literatura. Patel e colaboradores [36] estudaram pacientes com IC grave e avaliaram comparativamente a vasodilatação mediada por fluxo após hiperemia reativa (endotélio-dependente) em pacientes que receberam suporte inotrópico com dobutamina e pacientes

que não receberam tal infusão. O aumento percentual do diâmetro da artéria braquial foi significativamente maior nos pacientes em que a dobutamina foi infundida ( $15,2 \pm 2,7\%$  versus  $9,1 \pm 1,8\%$ ,  $P < 0,05$ ), efeito que se manteve até 2 semanas após a suspensão do tratamento. Essas constatações sugerem que a compensação clínica, mediada pelo uso de um agonista adrenérgico, pode estar associada aos efeitos benéficos sobre o endotélio vascular. Não se sabe se essas alterações benéficas na função vascular são causa, consequência ou apenas fator coadjuvante dos processos envolvidos na compensação clínica. As nossas constatações indicam que em pacientes hospitalizados com IC grave por disfunção sistólica, a compensação clínica baseada primordialmente na redução do componente congestivo, se associa com a melhora acentuada da função venodilatadora endotélio dependente. Nesse cenário, é plausível especular que a melhora da função endotelial venosa possa ser secundária a redução da carga pressórica no leito venoso corporal. Estes dois fatores associados – melhora de função endotelial e melhora do estado congestivo – poderiam também contribuir para a melhora continuada do estado hemodinâmico e, por conseguinte, ter implicações clínicas prognósticas.

Os vasos sanguíneos, sejam do leito arterial ou venoso, são submetidos constantemente a forças mecânicas de estiramento, envolvendo deformações cíclicas inerentes à natureza pulsátil do fluxo sanguíneo, além do estresse de cisalhamento (*shear stress*) e o estresse secundário as ondas de pressão (*normal stress*). Essas forças de deformação se acompanham de modulação fenotípica da célula endotelial, que são equipadas com numerosos receptores, particularmente no seu citoesqueleto, capazes de captar e responder a estes estímulos [37]. Os mecanismos intra-celulares pelos quais os estímulos mecânicos são transformados em produtos biológicos, entretanto, não são completamente entendidos. Múltiplas e complexas vias de transdução podem participar nos

processos que convertem sinais mecânicos em substâncias bioquímicas, incluindo canais iônicos ativados pelo estiramento, fatores de crescimento parácrinos, proteínas G, quinases, integrinas e produtos do metabolismo de fosfolípidos. Nesse contexto, os mecanismos moleculares que possam explicar a melhora da capacidade de dilatação do leito venoso após a redução do estado congestivo são desconhecidos, mas certamente envolvem processos de mecanotransdução celular. Dancu e colaboradores demonstraram em modelo experimental que o estresse de cisalhamento e a deformação circunferencial de células endoteliais reduz a expressão gênica da enzima sintase de óxido nítrico endotelial, além de induzir a expressão do gene responsável pela produção de endotelina-1 [38]. Dessa forma, o estado hemodinâmico parece interagir de forma integrada com processos biológicos que potencialmente perpetuam a vasoconstrição característica da IC. É plausível considerar que a reversão do estado congestivo tenha efeito regulatório sobre a produção de substâncias vasoativas por diferentes tipos celulares, incluído o próprio tecido endotelial, com potencial efeito sobre o tônus venoso e arterial.

O endotélio também tem papel ativo na regulação do extravasamento de fluídos e macromoléculas, portanto, danos na função de barreira do endotélio resultam em edema e extravasamento vascular. Acredita-se que o aumento da permeabilidade vascular ocorra por exposição a fatores vasoativos. Forças contráteis geradas pela interação da actina com a miosina não-muscular na periferia das células endoteliais causam pequenas aberturas entre as junções das células [39]. Os agentes vasoativos geram óxido nítrico nas células endoteliais, por sua vez, este ativa um mecanismo contra-regulatório que age via guanosina monofosfato (GMP cíclico) e proteína quinase dependente de GMP cíclico, reduzindo  $Ca^{+2}$  citoplasmático e a permeabilidade vascular [40, 41]. Nesse cenário o comprometimento do sistema do óxido nítrico por alterações endoteliais pode provocar ou

contribuir para o aumento da permeabilidade à macromoléculas [42]. O edema periférico também aparece na literatura como responsável por produzir aumento da pressão tecidual com compressão mecânica dos capilares da microcirculação, interferindo na resposta vasodilatadora em razão do aumento da rigidez vascular [43, 44].

### **Conclusões**

A avaliação da função vasomotora dependente do endotélio tem sido ferramenta importante para avaliar a integridade funcional do endotélio vascular. Diferentes abordagens terapêuticas vêm tentando esclarecer a importância da reversão da disfunção endotelial como um dos mecanismos responsáveis por benefícios terapêuticos do ponto de vista clínico. Coortes prospectivas recentes sugerem que a disfunção endotelial em pacientes com IC crônica está associada independentemente com o incremento de risco de eventos relevantes como morte, incidência de hospitalizações e transplante cardíaco. Tais estudos sustentam que a função endotelial periférica poderá tornar-se importante marcador na progressão da IC [26, 29], principalmente porque a disfunção endotelial é um processo generalizado [45]. No contexto da IC aguda descompensada, novos estudos prospectivos devem avaliar se o fenótipo endotelial – venoso ou arterial – pode auxiliar na avaliação prognóstica, determinando quais pacientes têm maior probabilidade de nova descompensação e, portanto, oferecer um novo alvo terapêutico. Da mesma forma, as possíveis vias intracelulares responsáveis pelo aparecimento e perpetuação da disfunção endotelial e a gênese das modificações da função do endotélio pelo estado de congestão devem ser alvos de novas investigações.

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes.

<b>Características Clínicas</b>	<b>n = 15</b>
Idade (anos)	60,7 ± 13,9
Sexo (masculino)	12 (80)
Branco	9 (60)
Etiologia	
Isquêmica	6 (40)
Hipertensiva	1 (6,7)
Valvular	4 (26,7)
Miodilatada	3 (20)
Idiopática	1 (6,7)
Comorbidades	
Hipertensão	7 (46,7)
Diabete melito	3 (20)
Dislipidemia	2 (13,3)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	27,5 ± 10,5
DD VE final (cm)	6,4 ± 1,0
DS VE final (cm)	5,5 ± 0,9

Valores expressos como média ± desvio padrão ou n (%). DD VE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DS VE – diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo.

**Tabela 2.** Características hemodinâmicas.

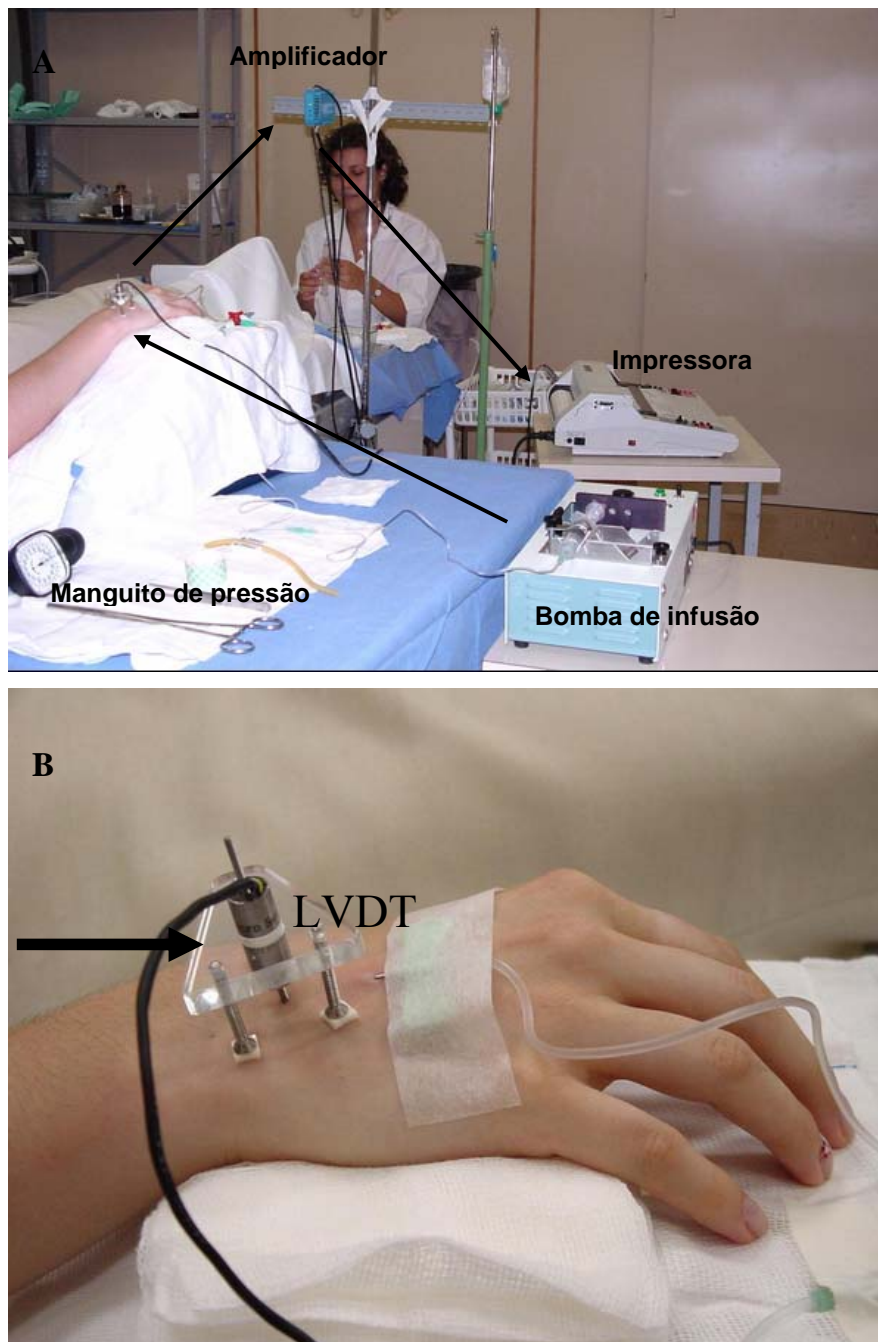
<b>Características</b>	<b>Basal</b> n = 15	<b>Pré-alta hospitalar</b> n = 15	<b>P</b>
Pressão arterial sistólica (mmHg)	126 ± 23	120 ± 12	0,29
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79 ± 11	74 ± 11	0,09
Frequência cardíaca (bpm)	79 ± 9	78 ± 15	0,89
Pressão proporcional de pulso (mmHg)	36 ± 6	38 ± 9	0,62

Os valores são expressos como média ± desvio padrão.

**Tabela 3.** Medicções em uso.

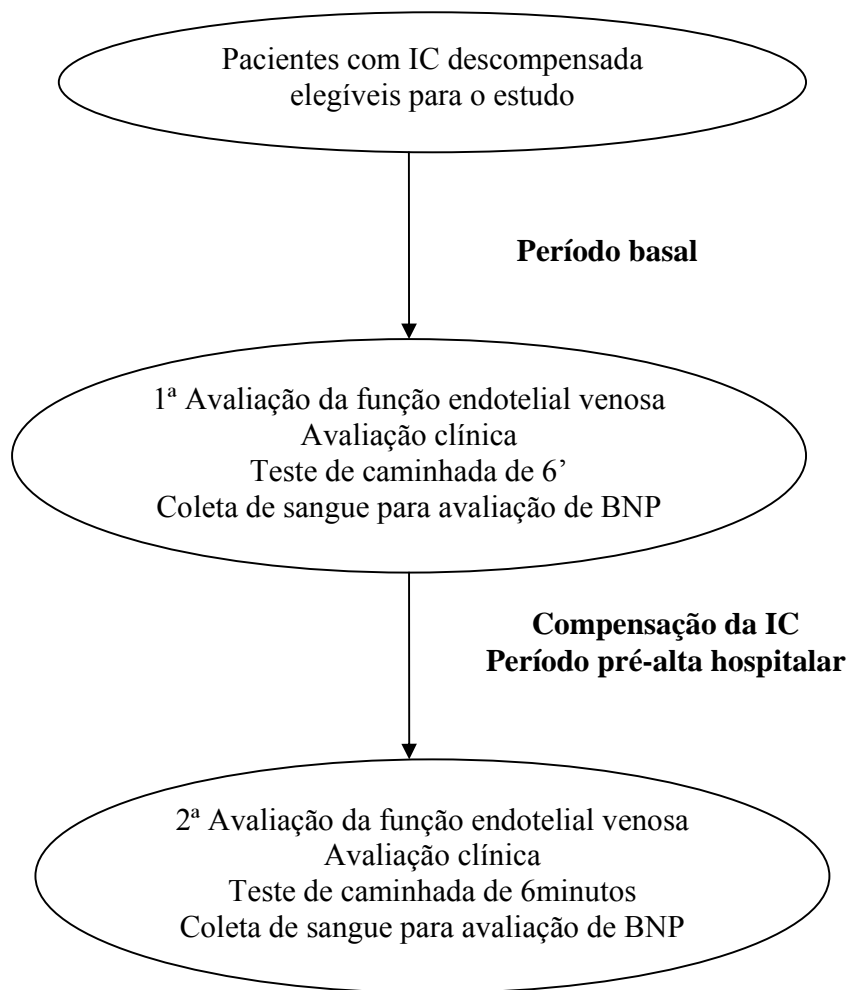
<b>Medicções em uso</b>	<b>Basal</b> n = 15	<b>Pré-alta</b> n = 15	<b>P</b>
Digoxina	12 (80)	15 (100)	NS
Dose de Digoxina	0,13 ± 0,03	0,14 ± 0,04	1,0
Inibidor da ECA	10 (67)	12 (80)	0,5
Captopril	8 (80)	8 (67)	-
Dose de Captopril	101,6 ± 43,2	110,9 ± 34,9	0,65
Enalapril	2 (20)	4 (33)	-
Dose de Enalapril	7,5 ± 3,5	12,5 ± 5	0,18
β-bloqueadores	6 (40)	7 (47)	1,0
Metoprolol	5 (83)	6 (86)	-
Dose de Metoprolol	50 ± 30,6	45,8 ± 10,2	0,65
Carvedilol	1 (17)	1 (14)	-
Dose de Carvedilol	6,25	6,25	1,0
Furosemida	15 (100)	12 (80)	NS
Dose de Furosemida	77,3 ± 48,3	93,3 ± 42,9	0,29
Espironolactona	8 (53)	5 (33)	0,25
Dose de Espironolactona	28,1 ± 8,8	25	1,0
Nitratos (isossorbida)	6 (40)	5 (33,3)	0,3
Dose de Nitratos (isossorbida)	60 ± 32,8	48 ± 16,4	0,2
Hidralazina	3 (20)	3 (20)	1,0
Dose de Hidralazina	83,3 ± 14,4	83,3 ± 14,4	1,0

Dados categóricos apresentados com n (%) e contínuos com média ± desvio padrão; doses em mg/dia; ECA –enzima conversora da angiotensina.

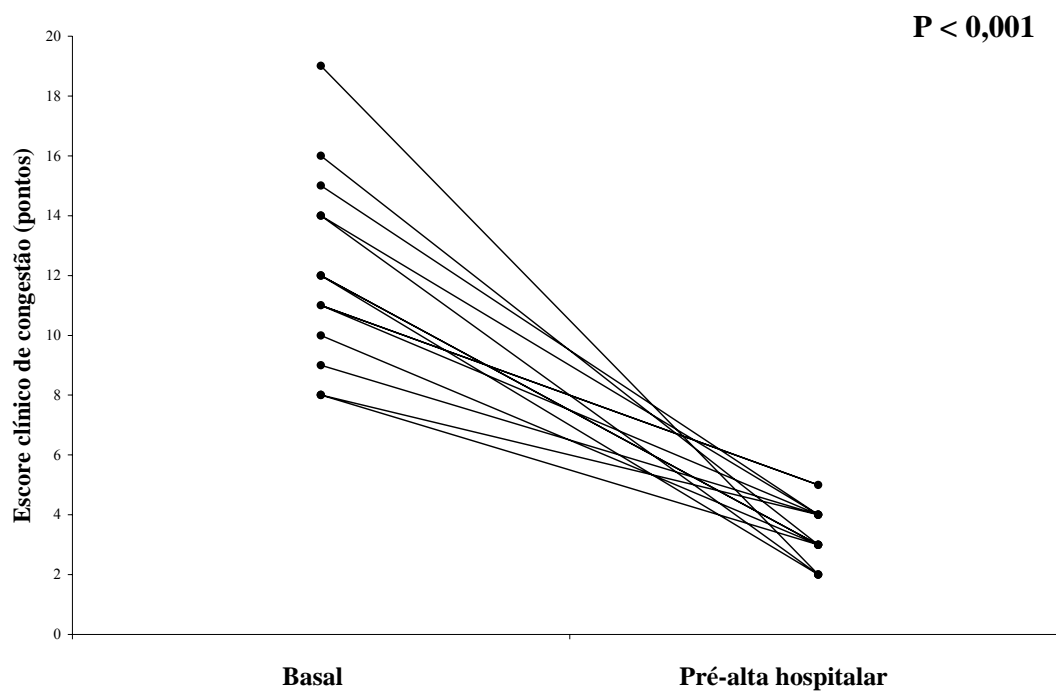


**Figura 1. Sistema de avaliação da função endotelial venosa pela técnica de complacência da veia dorsal da mão.** A - Solução fisiológica e os fármacos estabelecidos são infundidos através da bomba de infusão pelo cateter puncionado no dorso da mão, após insuflação do manguito afixado no braço do paciente. O transdutor LVDT capta o sinal de deslocamento do pino metálico, sob a condição de turgência da veia. Este sinal é traduzido pelo amplificador e transcrito através da impressora em curvas de dose resposta. B - Um transdutor LVDT é fixado firmemente a pele e é capaz de captar o sinal de deslocamento do pino metálico que tem uma de suas extremidades posicionadas sobre uma veia no dorso da mão.

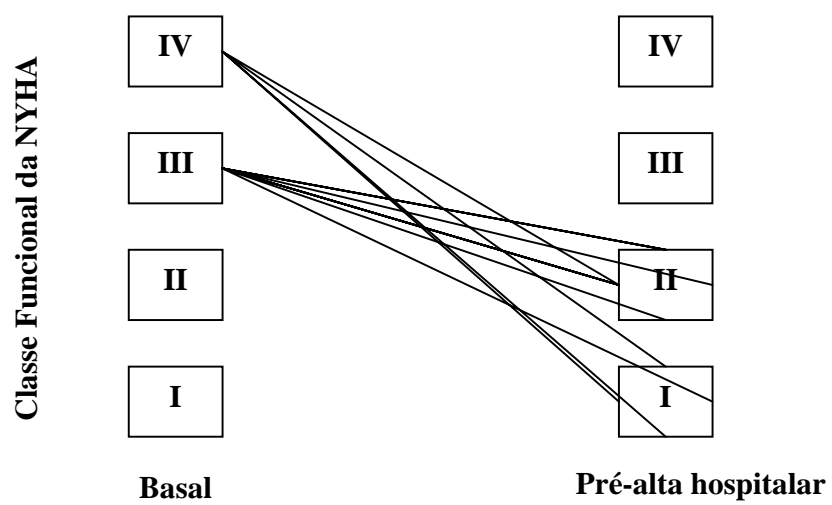




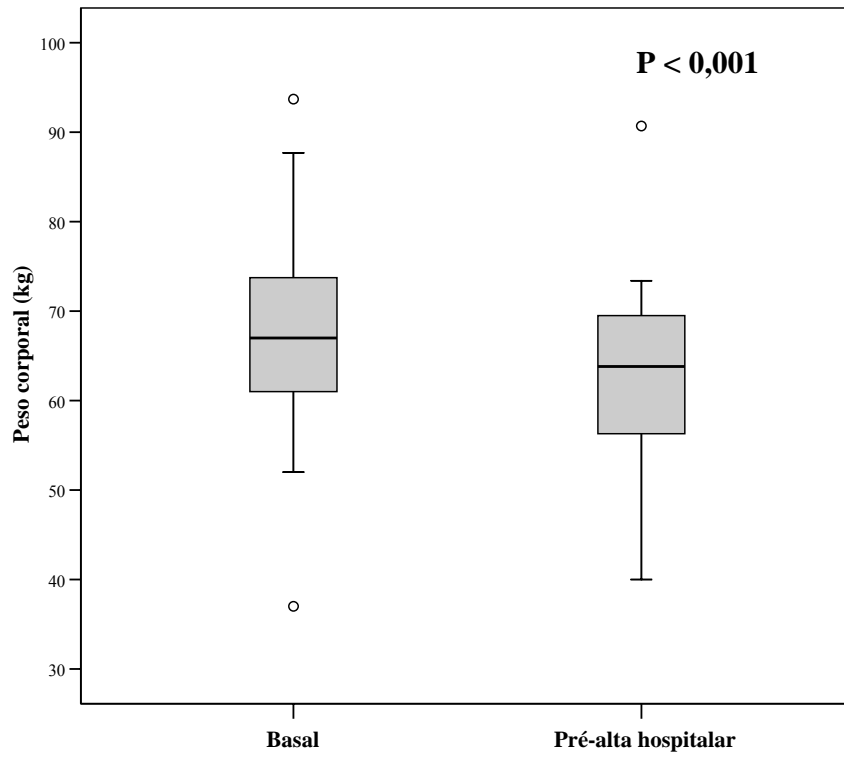
**Figura 2.** Logística do estudo.



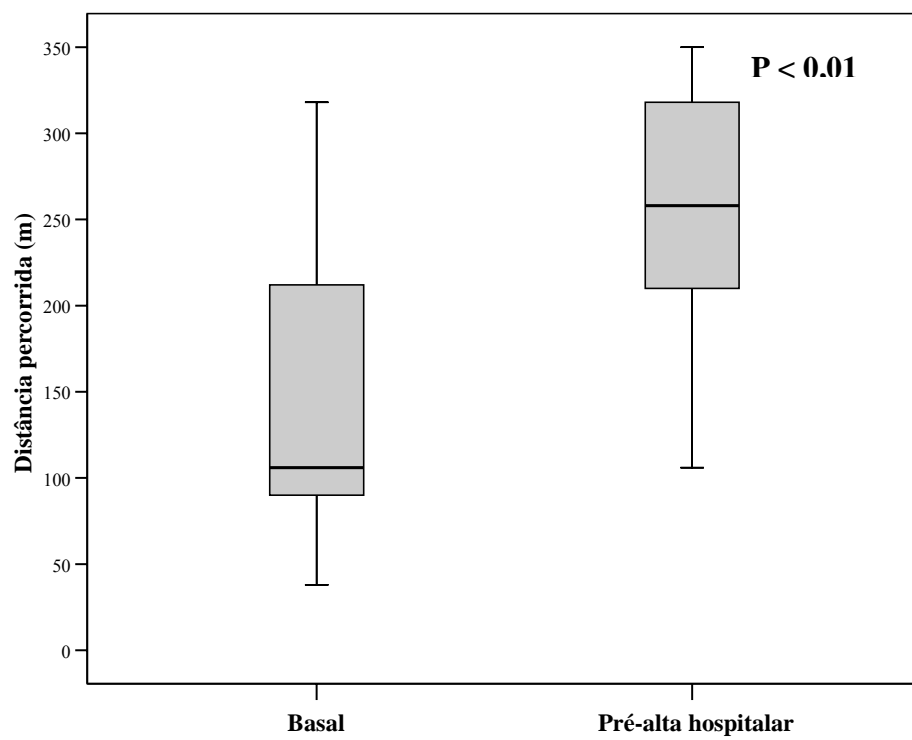
**Figura 3.** Escore clínico no período basal e pré-alta hospitalar.



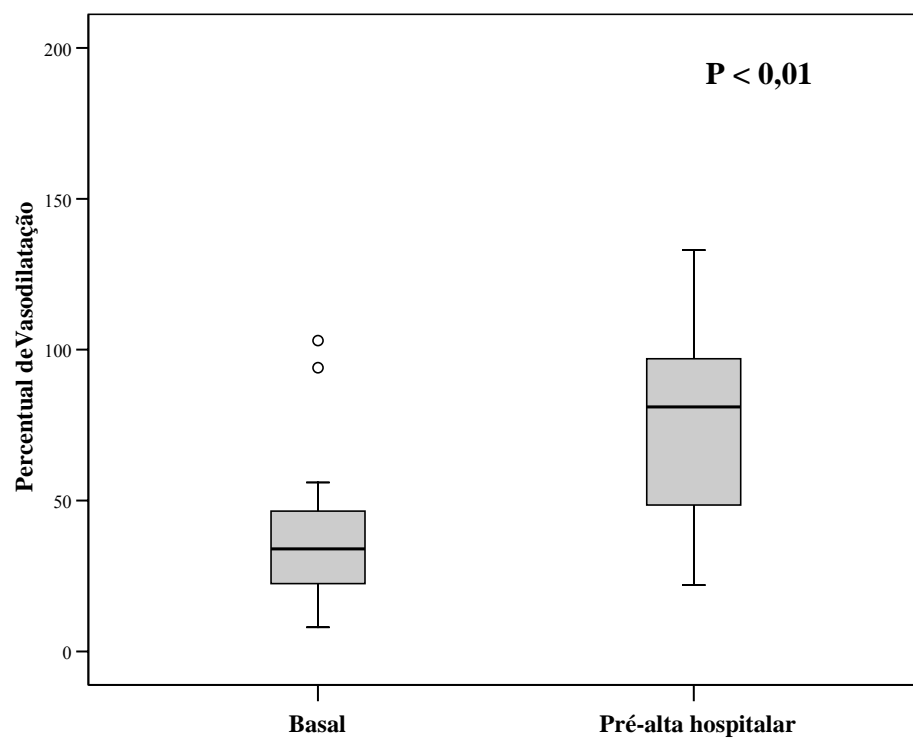
**Figura 4.** Evolução da Classe Funcional pela NYHA.



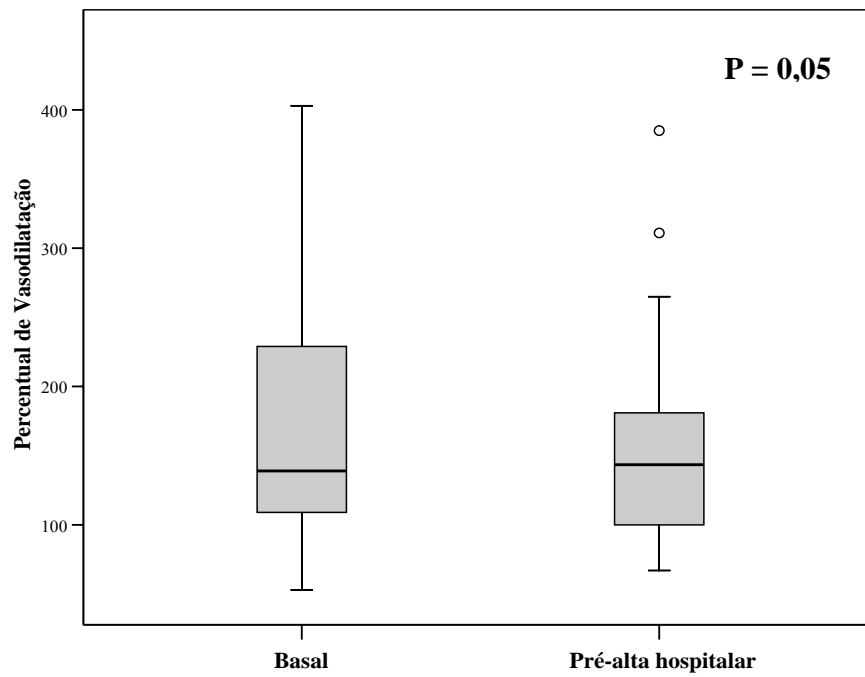
**Figura 5.** Peso corporal no período basal e pré-alta hospitalar.



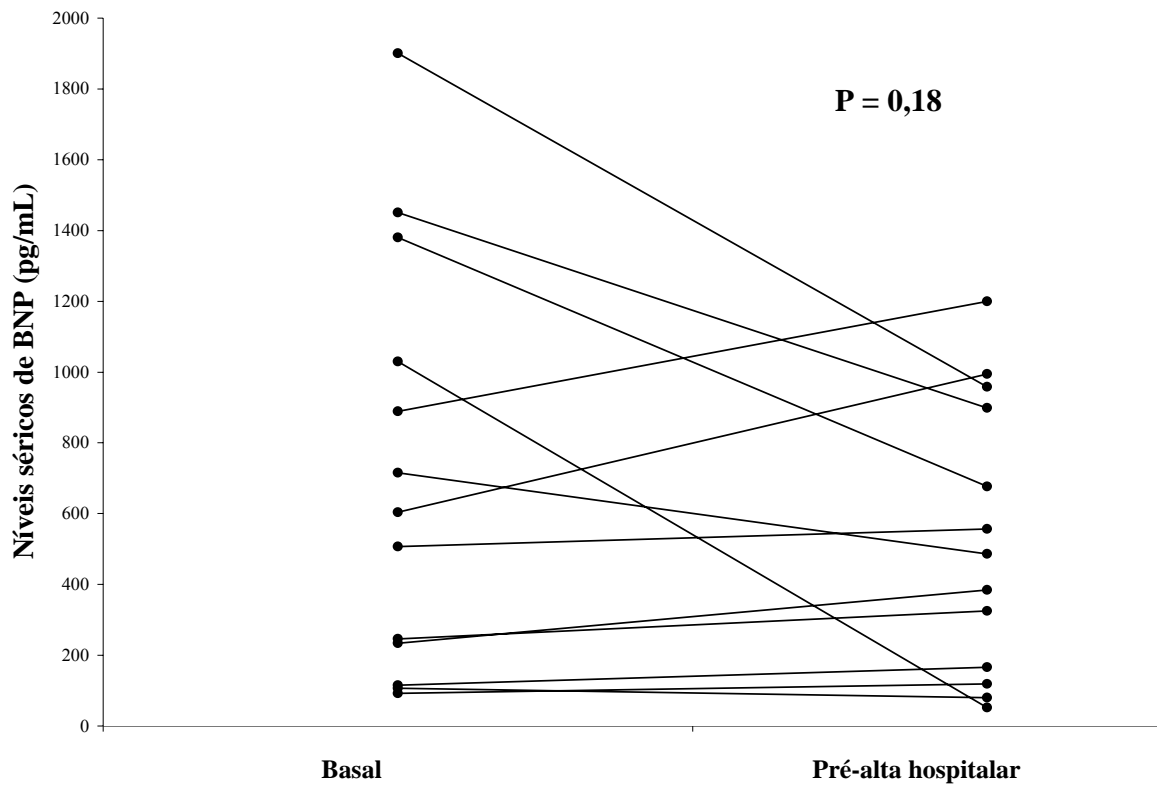
**Figura 6.** Distância percorrida no Teste de Caminhada de 6' no período basal e pré-alta hospitalar.



**Figura 7.** Respostas de vasodilatação máxima induzida por acetilcolina no período basal e pré-alta hospitalar.



**Figura 8.** Respostas de vasodilatação máxima induzida por NPS no período basal e pré-alta hospitalar.



**Figura 9.** Níveis séricos de BNP no período basal e pré-alta hospitalar.



## REFERÊNCIAS

1. Love MP, Haynes WG, Webb DJ, McMurray JJV. Venous endothelin receptor function in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*, 2000; **98**: 65-70.
2. Nightingale AK, Blackman DJ, Ellis GR, Schmitt M, Thurgood JAM, Jones EA, et al. Preservation of venous endothelial function in the forearm venous capacitance bed of patients with chronic heart failure despite arterial endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**: 1062-8.
3. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2005; **23**(2): 233-46.
4. Holey MP, Paunikar NP, Joshi PP, Sahasrabhojney VS, Tankhiwale SR. Effect of passive smoking on endothelial function in: healthy adults. *J Assoc Physicians India*, 2004; **52**:114-7.
5. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsika D, Munzel T, et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arteries disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA. *Vasc Med*, 2004; **9**(2): 93-101.
6. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato AS, Copacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Res*, 2003; **38**: 374-9.

7. Maltz JS, Budinger TF. Evaluation of arterial endothelial function using transit times of artificially induced pulses. *Physiol Meas*, 2005; **26**(3): 293-07.
8. Bedarida GV, Bushell E, Haefeli WE, Blaschke TF, Hoffman BB. Responsiveness to bradykinin in veins of hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 1993; **88**: 2754-61.
9. Dishy V, Landau R, Sofowora G, Xie HG, Smiley RM, Kim RB, et al. Beta-2 adrenoceptor Thr164Ile polymorphism is associated with markedly decreased vasodilator and increased vasoconstrictor sensitivity in vivo. *Pharmacogenetics*, 2004; **14**(8): 517-22.
10. Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, Ferreira-Melo SE, Plentz R, Barbieri D, et al. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta Pharmacol Sin*, 2005; **26**(4): 447-52.
11. Aellig WH. A new technique for recording compliance of human hand veins. *Br J Clin Pharmacol*, 1981; **11**: 237-43.
12. Rabelo ER, Irigoyen MC, Moreno H, Colombo FC, Rubira M, Ruschel K, et al. Venous endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2003; **9**(5): 16.
13. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*, 1985; **38**: 733-9.
14. Rohde LE, Silva LB, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini D, Polanczik CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with heart failure. *Can J Cardiol*, 2004; **20**(7): 697-02.

15. American Heart Association. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 1-82.
16. Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins-1. *Br J Pharmac*, 1994; **38**: 181-96.
17. Collier J, Vallance P. Biphasic response to acetylcholine in human veins in vivo: the role of the endothelium. *Clin Sci*, 1990; **78**: 101-4.
18. Moreno H, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose A, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*, 1998; **44**: 1040-45.
19. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest*, 1998; **21**: 170-79.
20. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J. Breathing not properly multinational study investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002; **347**: 161-7.
21. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**: 379-85.
22. Carvalho RT, Vieira ML, Romano A, Kopel L, Lage SS. Resistive exercise in the evaluation of endothelial dysfunction in heart failure. *Arq Bras Cardiol*, 2006; **86**(6):413-19.

23. Oliveira MT, Guimarães GV, Barretto ACP. Teste de 6 minutos em insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 1996; **67**(6): 1-4.
24. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995; **38**: 1-22.
25. Rohde LE. The prognosis of heart failure in Brazil: the search for reliable and representative data. *Arq Bras Cardiol*, 2005; **84**(4): 281-2.
26. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*, 2005; **26**: 65-9.
27. Drazner MH, Rame E, Stevenson LW, Diries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2001; **345**: 574-81.
28. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavel CM, et al. Freedom from congestive predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Heart J*, 2000; **140**: 840-7.
29. Heitzer T, Baldus S, Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; **25**: 1174-9.
30. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005; **111**: 310-4.

31. Poelzl G, Frick M, Huegel H, Lackner B, Alber HF, Mair J, et al. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery. *Eur Heart J Fail*, 2006; **7**(1): 43-8.
32. Freimark D, Feinberg MS, Matezky S, Hochberg N, Shechter M. Impact of short-term intermittent intravenous dobutamine therapy on endothelial function in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J*, 2004; **148**(5): 878-82.
33. Maguire SM, Nugent AG, McGurk C, Johnston GD, Nicholls DP. Abnormal vascular responses in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart*, 1998; **80**: 141-5.
34. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1992; **69**(19): 1596-601.
35. Setoguchi S, Hirooka Y, Eshima K, Shimokawa A. Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002; **39**: 363-8.
36. Patel MB, Kaplan IV, Patni RN, Levy D, Strom JA, Shirani J, et al. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*, 1999; **99**: 60-4.
37. Lehoux S, Castier Y, Tedqui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med*, 2006; **259**(4): 381-92.
38. Dancu MB, Berardi DE, Vanden Heuvel JP, Tarbell JM. Asynchronous shear stress and circumferential strain reduces endothelial NO synthase and cyclooxygenase-2 but induces endothelin-1 gene expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; **24**(11): 2088-94.

39. Curry FE. Modulation of venular microvessel permeability by calcium influx into endothelial cells. *Faseb J*, 1992; **6**: 2456-66.
40. Thomas GR, Thiemermann C, Walter C. The effects of endothelium-dependent vasodilators on cardiac output and their distribution in the anaesthetized rat: a comparison with sodium nitroprusside. *Br J Pharmacol*, 1988; **95**: 986-92.
41. Yanagisawa M, Kurihara H, Kumura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988; **332**: 411-5.
42. Luscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; **19**: 34-42.
43. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 1982; **24**: 437-59.
44. Beer G. Role of tissue fluid in blood flow regulation. *Circ Res*, 1971;(suppl 1).
45. Dominik B, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *J Cardiol*, 2002; **90**: 40-8.

**ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS**

**Early Recovery of Venous Endothelial Dysfunction after Clinical  
Compensation in Acute Decompensated Heart Failure**

## ABSTRACT

**Introduction:** Venous endothelial dysfunction (VEF) has been underinvestigated in heart failure (HF), although it may be related to volumic disorders and cause congestive symptoms. In this study, we assess the effect of clinical compensation on venous endothelial function in hospitalized patients with HF.

**Methods:** Patients admitted to the hospital with decompensated HF were submitted to assessment of VEF, six-minute walk test and B-type natriuretic peptide (BNP) determination on admission and before hospital discharge. VEF was assessed using the dorsal hand vein technique. Dose-response curves were built to assess endothelium-dependent vasodilatation after acetylcholine (ACH) administration and endothelium-independent vasodilatation with sodium nitroprusside (SNP) after phenylephrine precontraction.

**Results:** A total of 15 patients aged  $61 \pm 14$  years were assessed; 80% of them were males, with a left ventricular ejection fraction of  $27 \pm 10\%$ . We observed a remarkable improvement in functional class ( $P < 0.01$ ), weight loss (mean difference of - 3.8 Kg,  $P < 0.01$ ), in the distance walked in 6 min (mean difference of 107 meters,  $P < 0.01$ ) and a downward trend in BNP levels during hospital stay. Response to ACH was significantly lower on admission compared to the response obtained before hospital discharge ( $40 \pm 28\%$  *versus*  $86 \pm 52\%$ , respectively,  $P < 0.01$ ). Response to SNP was similar in both periods ( $180 \pm 111\%$  *versus*  $167 \pm 93\%$ , respectively). There was no significant change in the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta blockers during hospital stay.

**Conclusions:** Patients with decompensated HF show significant venous endothelial dysfunction with partial recovery during hospital treatment. This recovery occurred in



parallel to improvements of other markers of clinical congestion, but was not associated with the use of ACE inhibitors and beta blockers.

## INTRODUCTION

Decompensation of heart failure (HF) is associated with congestive symptoms and high ventricular filling pressure. Assessment of venous tone may be important in this scenario, given that capacitance veins carry approximately 70% of total blood volume. This seems to be relevant for vascular homeostasis with potential important influences on HF, since small alterations in vascular tone may alter volemic status in these patients [1, 2].

Although endothelial dysfunction is classically assessed in arteries [6-9], and as such, has been considered by many as an early predictor of atherosclerosis [10], veins are appropriate for functional studies [11]. The assessment of venous endothelial function can be made by the dorsal hand vein technique, which is a simple, safe and minimally invasive method [3, 4, 5]. HF has been underinvestigated by studies that use this approach. Recently, our group has identified reduction in the endothelium-dependent and endothelium-independent venodilatation in patients with HF compared to apparently healthy controls [12]. Based on these findings, our aim in the present study is to assess whether hospitalized patients with decompensated HF improve their venous endothelial function during the acute phase of clinical compensation.

## METHODS

Hospitalized patients with HF were selected from a tertiary care hospital in Porto Alegre, Brazil. The diagnosis of HF was defined by the attending team and confirmed by a cardiologist with expertise in HF, based on Boston's diagnostic criteria [13]. Eligible consecutive patients and those who agreed to participate in the study were included between August/2004 and January/2006. The inclusion criteria were age  $\geq$  18 years, ejection fraction  $\leq$  45%, New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV, regardless of etiology. Only patients with good dorsal hand vein access, and those able to perform the 6-minute walk test, were included. Patients with HF who had acute myocardial infarction during their hospital stay were excluded, and so were those patients submitted to myocardial revascularization (percutaneous transluminal coronary angioplasty or myocardial revascularization surgery) in the past month or with HF secondary to sepsis. The study protocol was approved by the Ethics on Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All patients signed a consent form. A structured questionnaire was used to collect demographic, clinical and laboratory data from all patients.

### **Clinical Evaluations**

Data on the clinical history of patients, as well as on the medications they were using at the time of the evaluation, were collected. Physical examinations were performed on admission and before hospital discharge, after the assessment of venous endothelial function, according to a previously validated structured protocol [14]. In short, the following signs and symptoms of HF were evaluated and categorized: rales (0-4 points), third heart sound (0-1 points), jugular distention (0-1 points), peripheral edema (0-4 points),

history of orthopnea (0-4 points), proportional pulse pressure (0-1 points), heart rate (0-1 points) and hepatojugular reflux (0-4 points). The sum of the values obtained in the clinical evaluation of signs and symptoms of HF determines a clinical congestion. For assessment of the functional class, the New York Heart Association (NYHA) classification was used [15].

### **Assessment of venous endothelial function**

All individuals were submitted to venous endothelial function assessment by the dorsal hand vein technique. All patients underwent two evaluations, one within the first 48 hours of hospital admission, regarded as phase of decompensation of HF (baseline), and another one 48 hours before hospital discharge (pre-discharge).

The assessments were made in a temperature controlled room (between 21-22° C), according to guidelines established for studies involving venous endothelial function assessment [16]. Drugs such as vasodilators and beta blockers were withdrawn 6 hours before the procedures. Throughout the exam, all patients remained in the supine position with their forearm comfortably placed on a cushioned pad, with a 30-degree angle in relation to their heart (Figure 1A). A peripheral catheter was inserted into a dorsal hand vein, and drugs were infused through a pump at the rate of 0.3 mL/min.

A transducer (LVDT, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) capable to detect small linear displacements was placed on the dorsal hand surface and firmly attached to the skin (Figure 1B). A metal pin weighing 0.5g, which slides through the transducer, had one of its extremities placed over the vein, approximately 1 cm from the tip of the needle used for drug infusion. The vertical displacement of this pin according to the degree of venous dilation or constriction produces a signal to the transducer, which is amplified and recorded

on graphical paper. Venous engorgement was measured by this method after inflating a sphygmomanometer cuff at 40 mm Hg, placed around the same arm. The differences in venous diameter under venous congestion were calculated by the difference in the position of the metal pin before and after cuff inflation.

Physiological saline at 0.9% was initially infused for 30 minutes for recovery of local venous tone after venoconstriction caused by needle insertion, and then the baseline curves of vasodilatation were constructed. After physiological saline infusion, increasing doses of phenylephrine were infused, every 7 minutes, until 70% of constriction could be reached in relation to the baseline value, thus establishing the baseline venoconstriction status for assessment of venous vascular response. As phenylephrine was continually infused, acetylcholine was simultaneously given at increasing concentrations every 3 minutes, in order to assess endothelium-dependent vasodilatation and to build complete dose-response curves. After 30 minutes, after all the effects of acetylcholine had disappeared, increasing doses of sodium nitroprusside (SNP) were infused every 3 minutes, under the same precontraction condition used before (70%), in order to assess endothelium-independent vasodilatation. The volume of fluid infused during all drug administration was approximately 40mL per evaluation. Responses to venoconstriction by phenylephrine (Winthrop Lab, New York, USA) were modulated with doses between 25 and 100 ng/min producing 70% constriction in relation to the baseline value. The seven doses (0.36ng/min, 3.6ng/min, 36ng/min, 360ng/min, 720ng/min, 1,800ng/min) of acetylcholine (Division of Pharmacy of Universidade de São Paulo, Brazil) were used for a complete dose-response curve of venodilatation in precontracted hand veins. The three doses (495 ng/min, 991 ng/min and 1,981 ng/min) of SNP (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, Brazil) were infused at the end of the assessment.

These doses were infused in previous studies, in a large number of healthy volunteers and patients, and are considered extremely safe, producing negligible systemic effects [12, 17, 18].

### **Assessment of BNP**

Peripheral blood samples were collected from patients in a sterile vessel containing EDTA after each assessment of venous endothelial function. BNP levels were determined using a quantitative, miniaturized immunoassay, which measures BNP quickly and accurately [19]. The material was immediately centrifuged for 15 minutes at 2,500 rpm. Blood plasma was stored at -70°C. BNP analyses were performed at the end of all experiments. The cutoff point of the test usually established to distinguish between patients with or without HF corresponds to 100 pg/mL [19-21]. At this cut-off, the test has a sensitivity of 90%, specificity of 76% and accuracy of 83% [19-21]. All patients provided two blood samples, except for the first two patients who, for logistic reasons, had only the first sample analyzed.

### **Six-minute walk test**

All individuals were submitted to an assessment of their functional capacity through a six-minute walk test after assessment of their venous endothelial function. This test measures the maximum distance a patient is able to walk without help in a flat surface for 6 minutes at his/her own pace [22-24]. Patients were encouraged to wear light clothing and comfortable shoes during the test. The walked distance was measured in meters. One of the patients could not finish the test due to intense pain in the lower limbs.

## **Logistics**

Figure 2 depicts the flow chart of the study. After baseline assessments, the patients were taken care by their respective medical teams. The investigators did not interfere with the treatment strategies adopted by clinical teams at any time during the study. The decisions to use different drug therapies were not determined by the researchers. The assessments were repeated 48 hours prior to hospital discharge.

## **Statistical Analysis**

Continuous variables are described as mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables are described in absolute numbers and percentage values. Differences in the diameter of the dorsal hand vein were calculated by the percentage delta of the established precontraction status and vasodilator responses, using the degree of dilation at baseline as reference. The response to maximum dilation by acetylcholine and nitroprusside was used as reference value for the comparison between patients with decompensated HF (baseline) and compensated HF (pre-discharge) through the paired Student's *t* test, as well as differences in clinical characteristics between these moments. We used the McNemar's test for frequencies and Wilcoxon's test for the doses used in order to assess the associations between the drugs used at baseline and before hospital discharge.

A two-tailed P value  $< 0.05$  was regarded as statistically significant for all analyses. All statistical analyses were performed using the SPSS 14.0 software package.

## **RESULTS**

### **Clinical and demographic characteristics of the population**

Fifteen patients with decompensated HF were included. Patients were predominantly white (60%), male (80%), with mean age of  $61 \pm 14$  years, left ventricular ejection fraction equal to  $27.5 \pm 10\%$  and had an ischemic etiology in 40%. Among clinical comorbidities, hypertension was found in 47% of patients. Other clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

### **Clinical and hemodynamic variables before and after compensation of HF**

During the study period, we observed the expected clinical recovery of the patients, characterized by improvement in the findings of physical exam before and after compensation (Figure 3). The final score of the physical examination, before hospital discharge, was significantly lower than at baseline ( $12.1 \pm 3$  versus  $3.4 \pm 1$ ;  $P < 0.001$ ). However, pressure levels, proportional pulse pressure and heart rate did not significantly change during the study period (Table 2). In addition, we also observed clear improvement in functional assessment: on admission all patients were on functional class III and IV (27% and 73%, respectively), whereas at hospital discharge they were in NYHA classes I (60%) and II (40%) (Figure 4). There was also remarkable weight loss during the clinical stabilization process (Figure 5). At baseline, the mean weight was  $67.1 \pm 13.8$  kg, with a mean reduction of 3.8 kg ( $P < 0.01$ ) in the pre-discharge period.

### **Six-minute walk test**

The six-minute walk test findings are shown in Figure 6. As expected, the initial assessment reveals a group of patients with intense functional limitation, with a walked distance of only  $145 \pm 83$  meters. After clinical compensation, we observed an increase of approximately 75% in the distance, which reached  $252 \pm 74$  meters ( $P < 0.01$ ).

### **Assessment of venous endothelial function**

Assessment of venous endothelium was performed at baseline and before hospital discharge in all enrolled patients. No major problems were observed during endothelial function assessment, despite the need for prolonged supine positioning (the tests lasted 180 minutes on average). Acetylcholine was administered for the evaluation of the endothelium-dependent vasodilatation response, whereas SNP was used for the analysis of endothelium-independent response. Venous endothelial function was significantly abnormal at baseline, with maximum vasodilator response to acetylcholine infusion of  $39.3 \pm 28\%$  (Figure 7). In the subsequent analysis, after clinical stabilization, the endothelium-dependent venodilatation capacity significantly improved, with a mean increase greater than 100% (maximum vasodilator response at discharge corresponded to  $86.3 \pm 52\%$ ,  $P < 0.01$ ). This improvement was not observed in the endothelium-independent vasodilatation response, since there were no significant differences induced by SNP between the analyzed periods (Figure 8).

### **Medications**

Medications given before and after clinical compensation are described in Table 3. On admission, all patients were on diuretic therapy, and most were taking digoxin and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, whereas nearly 50% used spironolactone. During the stabilization phase, 7(46.6%) patients received intravenous diuretic therapy. At hospital discharge, there were surprisingly no remarkable changes in the dose and in the use of medications. Particularly, there was no increase in the percentage of patients receiving medications that are known to interfere with arterial endothelial function, such as ACE inhibitors and beta blockers.



### **Laboratory Tests and Serum BNP Levels**

Creatinine ( $1.3 \pm 0.4$  versus  $1.4 \pm 0.3$  mg%,  $p = 0.59$ ), sodium ( $140 \pm 2$  versus  $139.9 \pm 4.9$  mEq/l,  $p = 0.81$ ), hemoglobin ( $13 \pm 1.5$  versus  $12.8 \pm 2$  mg%,  $p = 0.89$ ) and hematocrit ( $40.4 \pm 4.5$  versus  $40.2 \pm 6.8\%$ ,  $p = 0.74$ ) did not show any significant changes when comparing baseline and pre-discharge levels. BNP values were quite heterogeneous (ranging from  $713 \pm 587$  to  $531 \pm 388$  pg/ml,  $P = 0.18$ ). There was a mean decrease of approximately 182 pg/ml during the compensation phase (Figure 9).

## **DISCUSSION**

Clinical congestion associated with hemodynamic imbalance accounts for most signs and symptoms of HF, especially in acute decompensation periods [25, 26]. The clinical signs and symptoms of congestion, commonly known markers of increase in cardiac filling pressures, also seem to be associated with a limited prognosis [14, 27, 28]. Although there is solid evidence indicating that endothelial dysfunction plays a key role in the pathophysiology, clinical presentation and the prognostic assessment of the HF syndrome [29, 30], the assessment of endothelial function during acute decompensation episodes has not yet been investigated in detail. In the present study, we found that patients with acute decompensated HF in the hospital environment show a remarkable improvement of venous endothelial function after clinical compensation. This improvement occurs simultaneously with the resolution of signs of clinical and laboratory congestion, and does not seem to be directly mediated by drugs that are known to be beneficial to arterial endothelial function.

The presence of arterial endothelial dysfunction, and its clinical implications, has been well documented in HF patients [30-34]. Arterial endothelial dysfunction has been shown, for instance, in 14 patients with HF and severe ventricular dysfunction, being restored with the infusion of tetrahydrobiopterin (BH4), an essential cofactor for nitric oxide synthetase [35]. In 2001, Nightingale et al. published a landmark study on the assessment of arterial and venous endothelium, including 24 patients with severe HF, most of them in NYHA functional class III and IV. The venous endothelial function was assessed by radioisotope plethysmography of the forearm and arterial endothelial function was assessed by high-resolution ultrasound of the brachial artery. These authors suggested that venous endothelial function would be preserved despite marked arterial endothelial dysfunction. The results could be explained, in part, due to the concomitant use of ACE inhibitors, which were not withdrawn during the evaluations, suggesting that this drug may reduce the venous tone and therefore improve central hemodynamics [2]. Recently, our group has confirmed the presence of abnormal venous endothelial function in the dorsal hand of patients with severe HF in a case-control study. Maximum venodilatation in response to acetylcholine infusions, assessed by the dorsal hand vein technique, was significantly lower in patients with HF compared to controls, suggesting the presence of pronounced venous endothelial dysfunction [12]. Endothelium-dependent venodilatation was similar between patients and controls.

There is a paucity of studies evaluating the behavior of endothelial function, especially during the acute decompensation phase of HF. Patel et al.[36] assessed patients with severe HF and compared flow-mediated vasodilatation after reactive hyperemia (endothelium-dependent) in patients who received dobutamine and patients who did not receive it. The percentage increase in the diameter of the brachial artery was significantly

higher in patients who received dobutamine ( $15.2 \pm 2.7\%$  versus  $9.1 \pm 1.8\%$ ,  $P < 0.05$ ), an effect that lasted for 2 weeks after drug discontinuation. These findings suggest that clinical compensation, mediated by the use of an adrenergic agonist, may be associated with beneficial effects on the vascular endothelium. It is not known whether these beneficial changes in vascular function are the cause, consequence or just a cofactor of the processes involved in clinical compensation. Our findings indicate that in hospitalized patients with severe HF due to systolic dysfunction, clinical compensation particularly based on the reduction of the congestive component, is associated with a remarkable improvement of the endothelium-dependent venodilatation response. In this scenario, it is reasonable to speculate that the improvement of venous endothelial function may be secondary to the decrease in venous blood pressure. These two factors combined - improvement of endothelial function and improvement of congestive state - could also contribute to the continued improvement of the hemodynamic status and, consequently, have prognostic clinical implications.

Blood vessels, either arterial or venous, are constantly submitted to mechanical forces, including cyclic deformations inherent to the pulsatile nature of the blood flow, in addition to shear stress and to the stress secondary to pressure waves (normal stress). These deformation forces are accompanied by phenotypic modulation of endothelial cells, which contain several receptors, mainly in their cytoskeleton, able to capture and respond to these stimuli [37]. However, the intracellular mechanisms by which mechanical stimuli are turned into biological products are not fully understood. Multiple and complex transduction pathways can take part in processes that convert mechanical signals to biochemical substances, including ionic channels activated by stretch, paracrine growth factors, G proteins, kinases, integrins and products from phospholipid metabolism. In this context,

molecular mechanisms that can explain the improvement in venodilatation capacity after reduction of the congestive state are still unknown, but certainly involve cellular mechanotransduction processes. Dancu et al., in an experimental model, demonstrated that shear stress and circumferential deformation of endothelial cells reduce the gene expression of endothelial nitric oxide synthase, in addition to inducing the expression of the gene responsible for endothelin-1 production [38]. Thus, the hemodynamic status seems to interact with biological processes that potentially maintain the characteristic vasoconstriction in HF. The reversion of the congestive state is likely to have a regulatory effect on the production of vasoactive substances by different cell types, including the endothelial tissue, with potential effect on the venous and arterial tone.

The endothelium also has an active role in the regulation of extravasation of fluids and macromolecules; therefore, damage to the endothelial barrier function results in edema and vascular extravasation. It is believed that the increase in vascular permeability occurs due to the exposure to vasoactive factors. Contractile forces produced by the interaction of actin with non-muscle myosin in the periphery of endothelial cells cause small openings between cell junctions [39]. Vasoactive agents produce nitric oxide in endothelial cells, and this, in turn, activates a counterregulatory mechanism that acts via guanosine monophosphate (cyclic GMP) and cyclic GMP-dependent protein kinase, reducing cytoplasmic  $Ca^{+2}$  and vascular permeability [40, 41]. In this case, the compromise of the nitric oxide system by endothelial findings may cause or contribute to the increase in permeability to macromolecules [42]. According to the literature, peripheral edema increases tissue pressure with mechanical compression of capillary vessels in microcirculation, interfering in vasodilator response due to an increase in vascular stiffness [43, 44].

## **Conclusions**

The assessment of endothelium-dependent vasomotor function has been an important tool in evaluating the functional integrity of vascular endothelium. Different therapeutic approaches have attempted to clarify the importance of reversal of endothelial dysfunction as one of the mechanisms that provides therapeutic benefits from the clinical arena. Recent prospective cohort studies have suggested that endothelial dysfunction in patients with chronic HF is independently associated with the increase risk of events such as death, hospital admission, and cardiac transplantation. Such studies advocate that peripheral endothelial function can become an important marker of HF progression [26, 29], especially because endothelial dysfunction is a generalized process [45]. In the context of acute decompensated HF, new prospective studies should assess whether the endothelial phenotype – either venous or arterial – can be of help in prognostic analysis, determining which patients are more likely to have a new decompensation and, therefore, provide a new therapeutic target. Likewise, possible intracellular pathways responsible for the development and persistence of endothelial dysfunction and the genesis of changes in endothelial function by the congestive state should be further investigated.

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the patients.

<b>Clinical characteristics</b>	<b>n = 15</b>
Age (years)	60.7 ± 13.9
Sex (male)	12 (80)
Whites	9 (60)
Etiology	
Ischemic	6 (40)
Hypertensive	1 (6.7)
Valvular	4 (26.7)
Dilated Cardiomyopathy	3 (20)
Idiopathic	1 (6.7)
Comorbidities	
Hypertension	7 (46.7)
Diabetes mellitus	3 (20)
Dyslipidemia	2 (13.3)
Left ventricular ejection fraction	27.5 ± 10.5
Final LV DD (cm)	6.4 ± 1.0
Final LV DS (cm)	5.5 ± 0.9

Values expressed as mean ± standard deviation or n (%).LV DD – left ventricular diastolic diameter, LV SD – left ventricular systolic diameter.

**Table 2.** Hemodynamic characteristics.

<b>Characteristics</b>	<b>Baseline</b> <b>n = 15</b>	<b>Pre-discharge</b> <b>n = 15</b>	<b>P</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	126 ± 23	120 ± 12	0.29
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 ± 11	74 ± 11	0.09
Heart rate (bpm)	79 ± 9	78 ± 15	0.89
Proportional pulse pressure (mmHg)	36 ± 6	38 ± 9	0.62

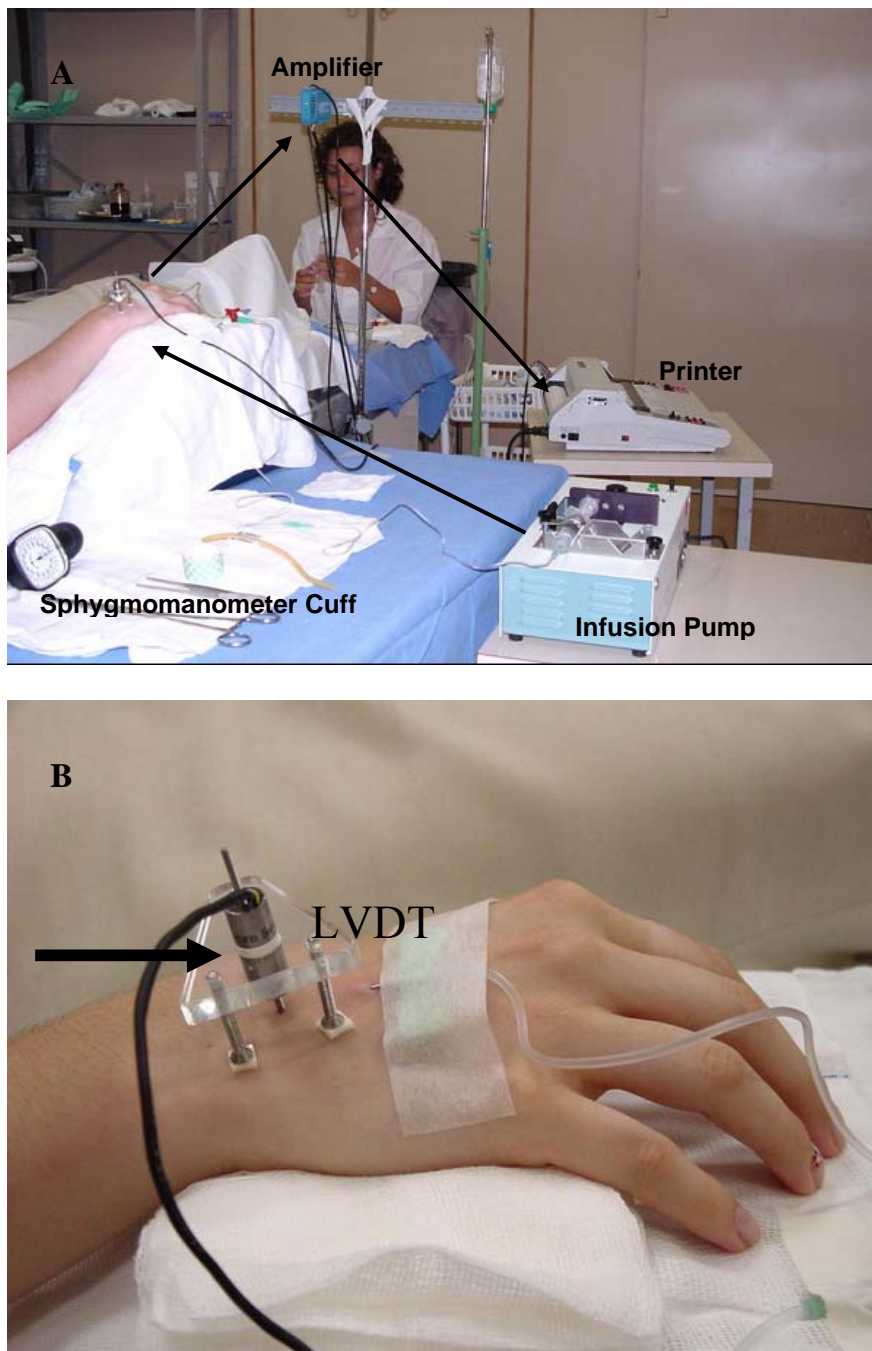
The values are expressed as mean ± standard deviation.

**Table 3.** Medications at baseline and at pre-discharge.

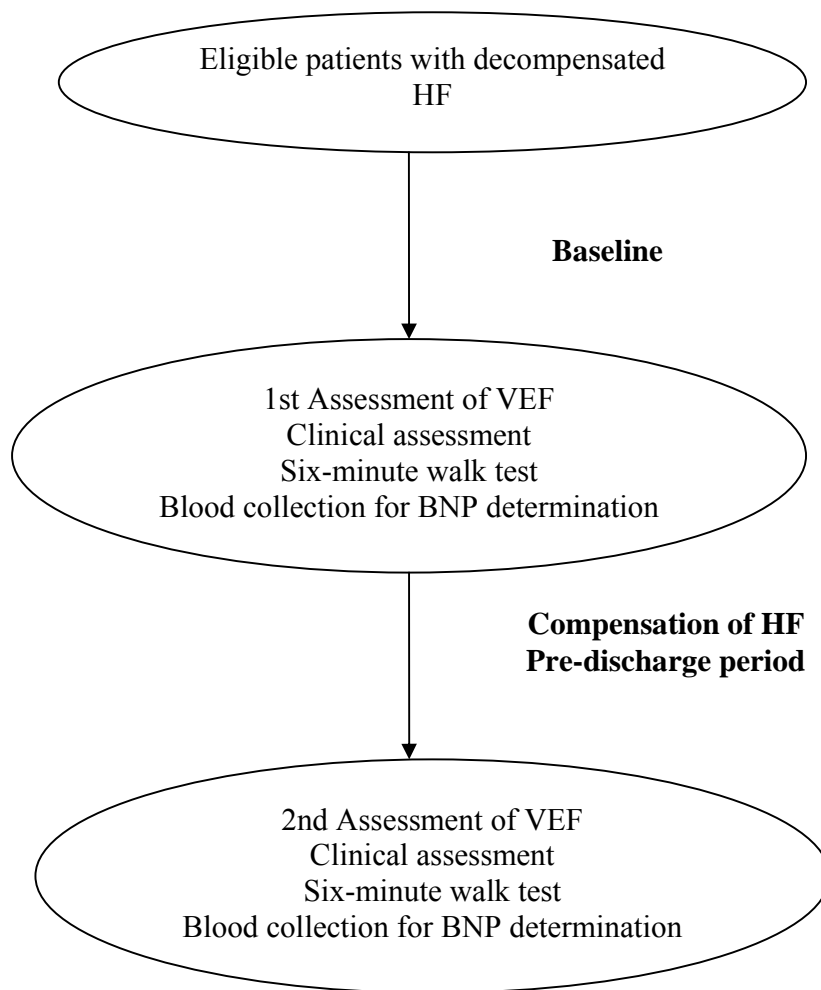
<b>Medications in use</b>	<b>Baseline n = 15</b>	<b>Pre-discharge n = 15</b>	<b>P</b>
Digoxin	12 (80)	15 (100)	NS
Digoxin dose	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.04	1.0
ACE inhibitor	10 (67)	12 (80)	0.5
Captopril	8 (80)	8 (67)	-
Captopril dose	101.6 ± 43.2	110.9 ± 34.9	0.65
Enalapril	2 (20)	4 (33)	-
Enalapril dose	7.5 ± 3.5	12.5 ± 5	0.18
Beta blockers	6 (40)	7 (47)	1.0
Metoprolol	5 (83)	6 (86)	-
Metoprolol dose	50 ± 30.6	45.8 ± 10.2	0.65
Carvedilol	1 (17)	1 (14)	-
Carvedilol dose	6.25	6.25	1.0
Furosemide	15 (100)	12 (80)	NS
Furosemide dose	77.3 ± 48.3	93.3 ± 42.9	0.29
Spirolactone	8 (53)	5 (33)	0.25
Spirolactone dose	28.1 ± 8.8	25	1.0
Nitrates (isosorbide)	6 (40)	5 (33.3)	0.3
Nitrate dose (isosorbide)	60 ± 32.8	48 ± 16.4	0.2
Hydralazine	3 (20)	3 (20)	1.0
Hydralazine dose	83.3 ± 14.4	83.3 ± 14.4	1.0

Categorical variables shown as n (%) and continuous variables expressed as mean ± standard deviation; doses in mg/day; ACE –angiotensin-converting enzyme.

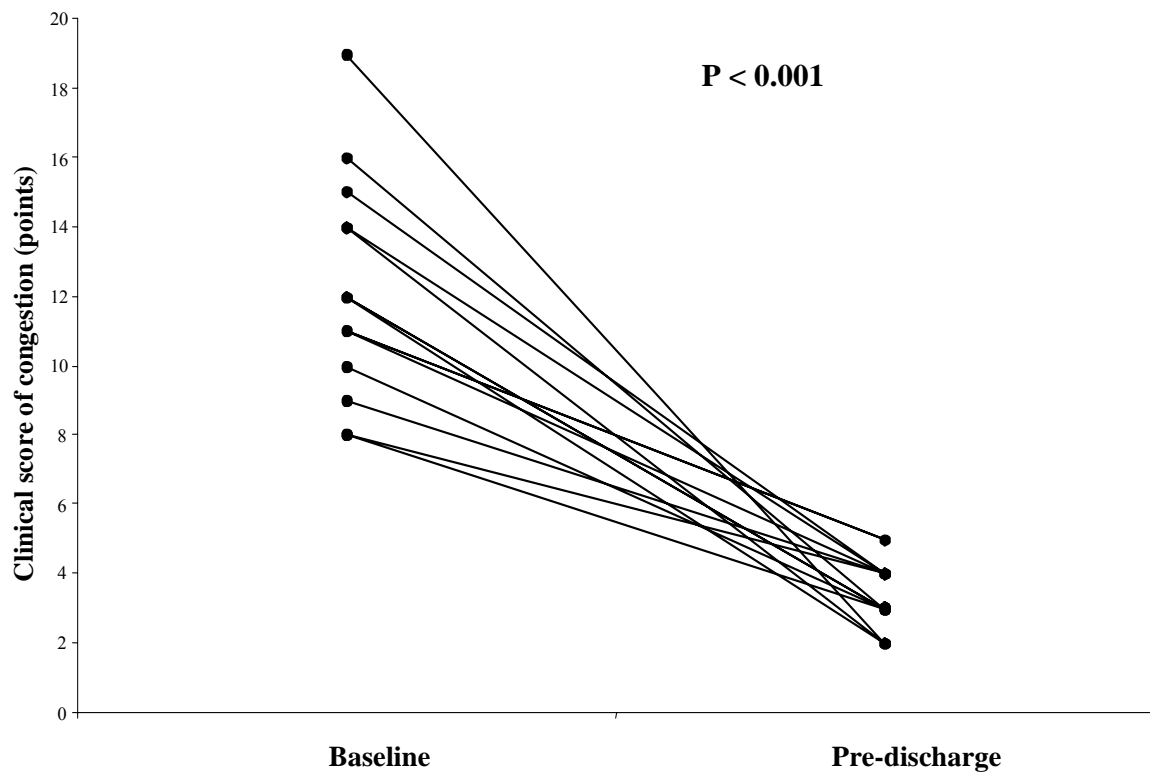




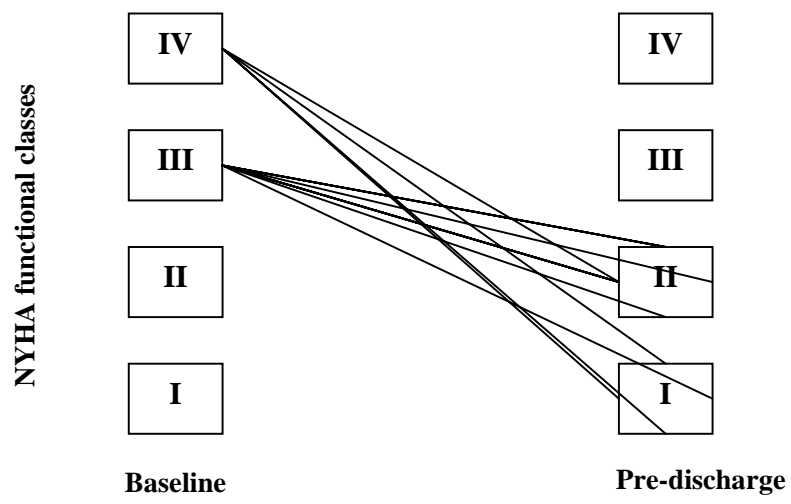
**Figure 1. Assessment of venous endothelial function using the dorsal hand vein technique.** **A** -The physiological solution and the prescribed drugs are infused through an infusion pump by the catheter inserted into the hand, after inflation of the sphygmomanometer cuff attached to the patient's arm. The LVDT transducer captures the displacement of the metal pin, when the vein is dilated. This signal is translated by the amplifier and printed as dose-response curves on graph paper. **B** - An LVDT transducer is firmly attached to the skin and is capable to capture the displacement of the metal pin which has one of its extremities positioned on a dorsal hand vein.



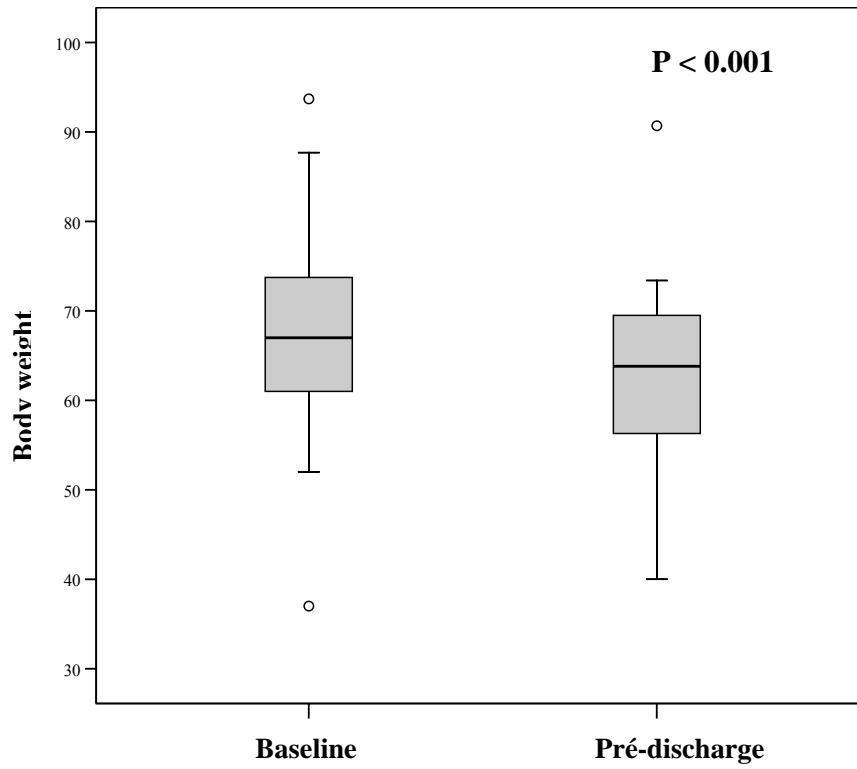
**Figure 2.** Study logistics.



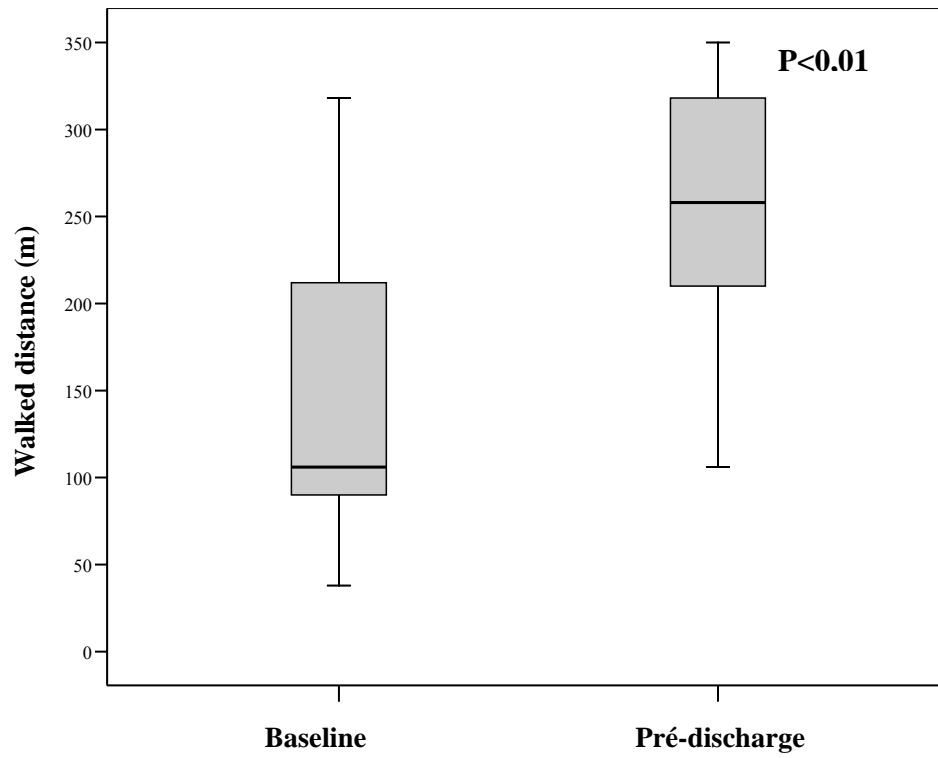
**Figure 3.** Clinical score at baseline and in the pre-discharge period.



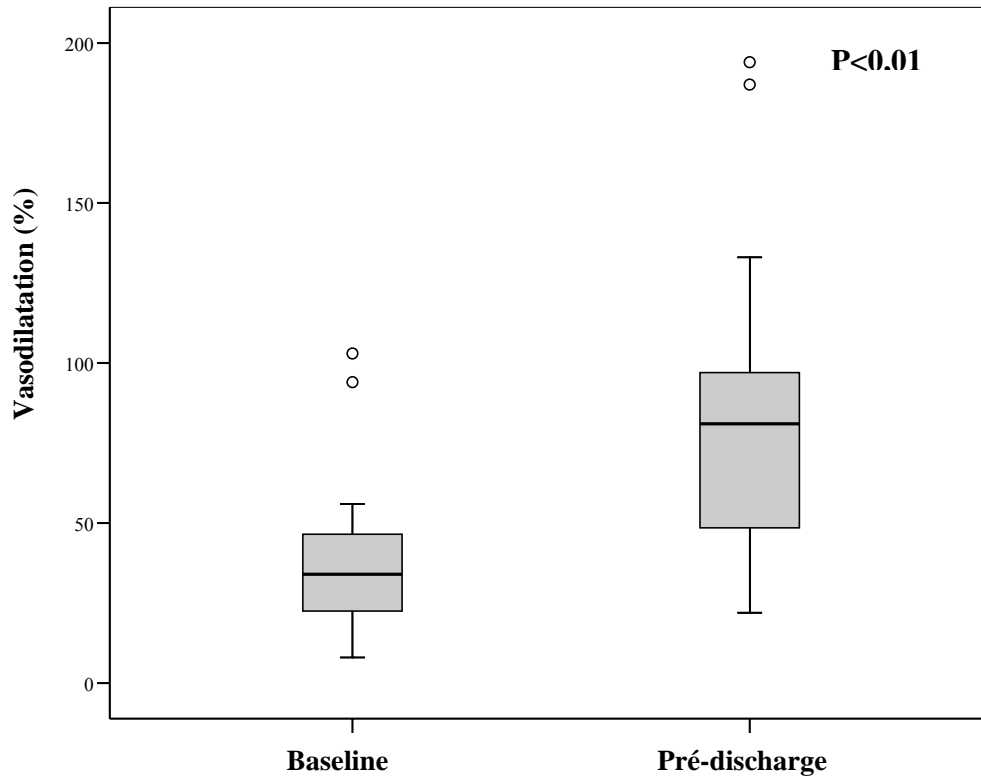
**Figure 4.** NYHA functional classification.



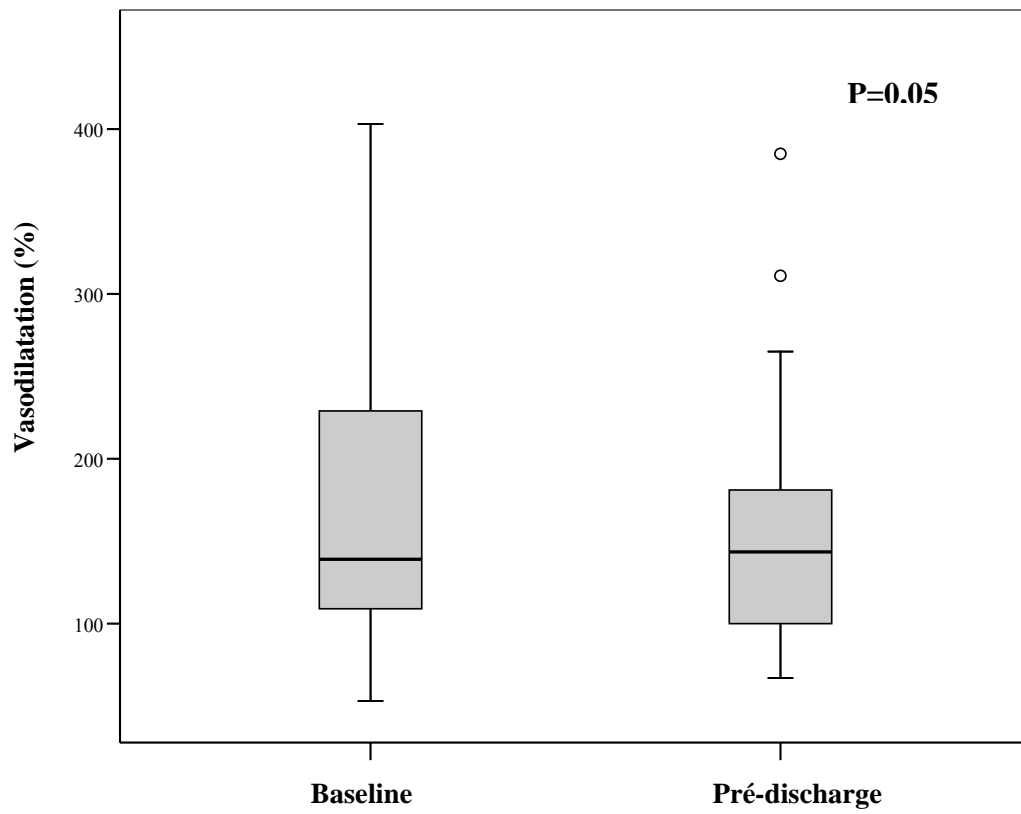
**Figure 5.** Boxplots depicting body weight at baseline and in the pre-discharge period.



**Figure 6.** Boxplots depicting the walked distance on the six-minute walk test at baseline and in the pre-discharge period.

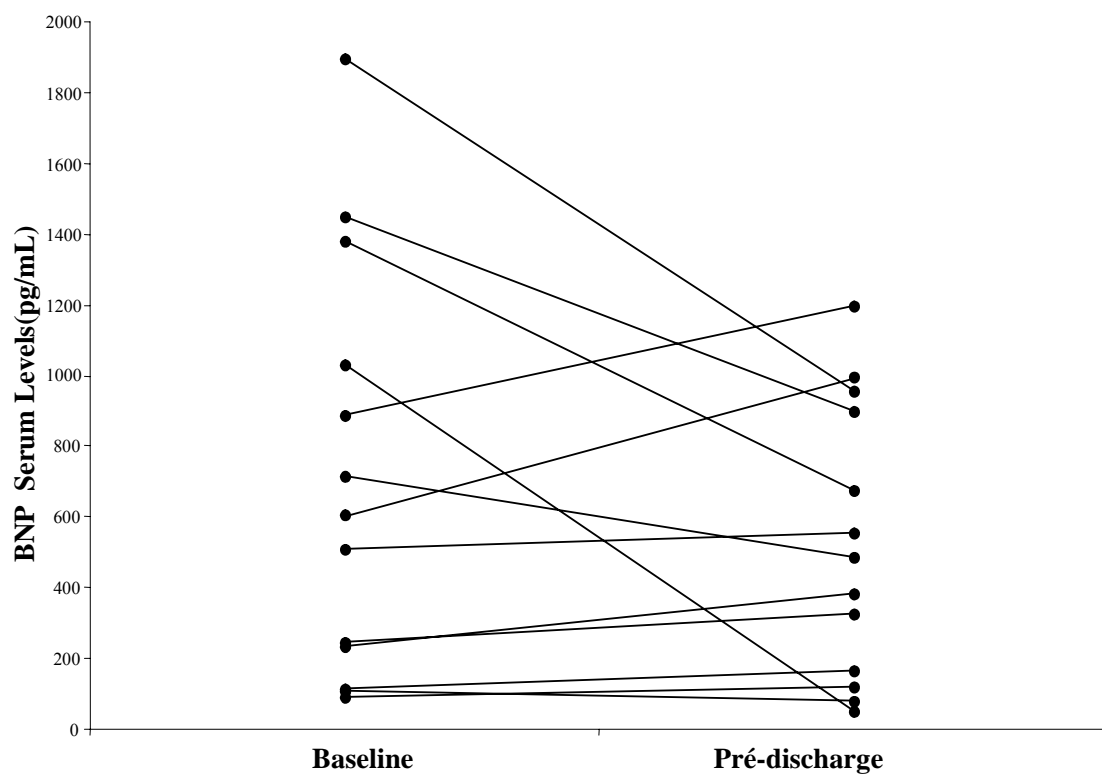


**Figure 7.** Boxplots depicting the maximum vasodilator response by acetylcholine at baseline and in the pre-discharge period.



**Figure 8.** Boxplots depicting the maximum vasodilator response induced by SNP at baseline and in the pre-discharge period.





**Figure 9.** Individual serum levels of BNP at baseline and in the pre-discharge period.

## REFERENCES

1. Love MP, Haynes WG, Webb DJ, McMurray JJV. Venous endothelin receptor function in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*, 2000; **98**: 65-70.
2. Nightingale AK, Blackman DJ, Ellis GR, Schmitt M, Thurgood JAM, Jones EA, et al. Preservation of venous endothelial function in the forearm venous capacitance bed of patients with chronic heart failure despite arterial endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**: 1062-8.
3. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2005; **23**(2): 233-46.
4. Holey MP, Paunekar NP, Joshi PP, Sahasrabhojney VS, Tankhiwale SR. Effect of passive smoking on endothelial function in healthy adults. *J Assoc Physicians India*, 2004; **52**:114-7.
5. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsika D, Munzel T, et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arteries disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA. *Vasc Med*, 2004; **9**(2): 93-101.
6. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato AS, Copacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Res*, 2003; **38**: 374-9.

7. Maltz JS, Budinger TF. Evaluation of arterial endothelial function using transit times of artificially induced pulses. *Physiol Meas*, 2005; **26**(3): 293-07.
8. Bedarida GV, Bushell E, Haefeli WE, Blaschke TF, Hoffman BB. Responsiveness to bradykinin in veins of hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 1993; **88**: 2754-61.
9. Dishy V, Landau R, Sofowora G, Xie HG, Smiley RM, Kim RB, et al. Beta-2 adrenoceptor Thr164Ile polymorphism is associated with markedly decreased vasodilator and increased vasoconstrictor sensitivity in vivo. *Pharmacogenetics*, 2004; **14**(8): 517-22.
10. Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, Ferreira-Melo SE, Plentz R, Barbieri D, et al. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta Pharmacol Sin*, 2005; **26**(4): 447-52.
11. Aellig WH. A new technique for recording compliance of human hand veins. *Br J Clin Pharmacol*, 1981; **11**: 237-43.
12. Rabelo ER, Irigoyen MC, Moreno H, Colombo FC, Rubira M, Ruschel K, et al. Venous endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2003; **9**(5): 16.
13. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*, 1985; **38**: 733-9.
14. Rohde LE, Silva LB, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini D, Polanczik CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with heart failure. *Can J Cardiol*, 2004; **20**(7): 697-02.

15. American Heart Association. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 1-82.
16. Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins-1. *Br J Pharmac*, 1994; **38**: 181-96.
17. Collier J, Vallance P. Biphasic response to acetylcholine in human veins in vivo: the role of the endothelium. *Clin Sci*, 1990; **78**: 101-4.
18. Moreno H, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose A, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*, 1998; **44**: 1040-45.
19. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest*, 1998; **21**: 170-79.
20. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J. Breathing not properly multinational study investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002; **347**: 161-7.
21. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*, 2001; **37**: 379-85.
22. Carvalho RT, Vieira ML, Romano A, Kopel L, Lage SS. Resistive exercise in the evaluation of endothelial dysfunction in heart failure. *Arq Bras Cardiol*, 2006; **86**(6):413-19.

23. Oliveira MT, Guimarães GV, Barretto ACP. Teste de 6 minutos em insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 1996; **67**(6): 1-4.
24. Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995; **38**: 1-22.
25. Rohde LE. The prognosis of heart failure in Brazil: the search for reliable and representative data. *Arq Bras Cardiol*, 2005; **84**(4): 281-2.
26. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*, 2005; **26**: 65-9.
27. Drazner MH, Rame E, Stevenson LW, Diries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2001; **345**: 574-81.
28. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavel CM, et al. Freedom from congestive predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Heart J*, 2000; **140**: 840-7.
29. Heitzer T, Baldus S, Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; **25**: 1174-9.
30. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005; **111**: 310-4.

31. Poelzl G, Frick M, Huegel H, Lackner B, Alber HF, Mair J, et al. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery. *Eur Heart J Fail*, 2006; **7**(1): 43-8.
32. Freimark D, Feinberg MS, Matezky S, Hochberg N, Shechter M. Impact of short-term intermittent intravenous dobutamine therapy on endothelial function in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J*, 2004; **148**(5): 878-82.
33. Maguire SM, Nugent AG, McGurk C, Johnston GD, Nicholls DP. Abnormal vascular responses in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart*, 1998; **80**: 141-5.
34. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1992; **69**(19): 1596-601.
35. Setoguchi S, Hirooka Y, Eshima K, Shimokawa A. Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002; **39**: 363-8.
36. Patel MB, Kaplan IV, Patni RN, Levy D, Strom JA, Shirani J, et al. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*, 1999; **99**: 60-4.
37. Lehoux S, Castier Y, Tedqui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med*, 2006; **259**(4): 381-92.
38. Dancu MB, Berardi DE, Vanden Heuvel JP, Tarbell JM. Asynchronous shear stress and circumferential strain reduces endothelial NO synthase and cyclooxygenase-2 but induces endothelin-1 gene expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; **24**(11): 2088-94.

39. Curry FE. Modulation of venular microvessel permeability by calcium influx into endothelial cells. *Faseb J*, 1992; **6**: 2456-66.
40. Thomas GR, Thiemermann C, Walter C. The effects of endothelium-dependent vasodilators on cardiac output and their distribution in the anaesthetized rat: a comparison with sodium nitroprusside. *Br J Pharmacol*, 1988; **95**: 986-92.
41. Yanagisawa M, Kurihara H, Kumura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988; **332**: 411-5.
42. Luscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; **19**: 34-42.
43. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 1982; **24**: 437-59.
44. Beer G. Role of tissue fluid in blood flow regulation. *Circ Res*, 1971;(suppl 1).
45. Dominik B, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *J Cardiol*, 2002; **90**: 40-8.

**APENDICES**



**APENDICE A: Ficha de registro na avaliação da função endotelial venosa****DATA:** ...../...../.....

Iniciais: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Sexo:** ( )feminino ( )masculino **Raça:** ( )B ( )N ( ) \_\_\_\_\_**Endereço:** \_\_\_\_\_ **Telefones:** \_\_\_\_\_**Fumante no passado:** ( )sim ( )não**Há quantos anos?** ( )+1 ( )+2 ( )+3 ( )+4 ( )+5 ( )+10**Comorbidades:** ( )DM ( )Dislipidemia ( )HAS ( )Cardiopatia Isquêmica

( )Outras \_\_\_\_\_

**Anticoncepcional:** ( )não

1 ( )oral..... 2( )DIU 3( )injetável.....4( ).....

**Etiologia da IC:** ( )CI ( )HAS ( )Valvular ( )Miodilatada ( )Alcólica

( )Chagásica ( )Outras \_\_\_\_\_

**Classe Funcional:** ( )I ( )II ( )III ( )IV**Peso:** \_\_\_\_\_**Coleta de sangue:** ( ) Sim – BNP ( ) Não**Teste de caminhada 6'** - Distância percorrida: \_\_\_\_\_**Medicações em uso no momento:**

( ) Digoxina \_\_\_\_\_ ( ) Hidralazina \_\_\_\_\_ ( ) AAS \_\_\_\_\_

( ) Diurético \_\_\_\_\_ ( ) B-bloq. \_\_\_\_\_ ( ) Espironolactona \_\_\_\_\_

( ) Nitrato \_\_\_\_\_ ( ) IECA \_\_\_\_\_ ( ) Tiazídico \_\_\_\_\_

( ) Tipo I \_\_\_\_\_ ( ) Tipo III \_\_\_\_\_ ( ) Warfarin \_\_\_\_\_

( ) Bloq. Cálcio \_\_\_\_\_ ( ) Amiodarona \_\_\_\_\_ ( ) Outra \_\_\_\_\_

**Experimento: 1º ou 2º**

Data:

Hora de início:

Hora de término:

( ) mão D

( ) mão E

Hora:

PA:

FC:

**ANEXOS**

## **ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o efeito da compensação clínica na função endotelial venosa em pacientes com insuficiência cardíaca durante a internação hospitalar. Para isto, serão realizados dois exames durante sua internação. O primeiro exame logo após sua chegada no hospital e o segundo antes da alta hospitalar. Durante os exames será puncionada uma veia em cima de sua mão, onde será colocado um soro e, após injetadas algumas medicações, que serão muito diluídas. A dose que será utilizada é muito pequena e o efeito causado por elas se manifestará única e exclusivamente no local da punção, não tendo nenhum efeito no seu organismo, ou seja, você não corre nenhum risco ao recebê-las nessas doses. As medicações irão fazer com que a sua veia fique mais dilatada (aberta, com uso de acetilcolina e nitroprussiato de sódio) ou mais estreita (fechada, com o uso de fenilefrina). Em cima da sua mão será colocado um aparelho que vai registrar o movimento dessa veia quando injetadas as medicações. Os exames tem duração em média de 2 horas cada, e você ficará confortavelmente deitado, durante todo o procedimento.

Os riscos a que você ficará exposto serão mínimos, incluindo dor tipo “picada de mosquito” na hora da punção e algum hematoma (mancha roxa) que poderá surgir após a retirada da agulha da sua veia.

A sua pressão arterial e a frequência do seu coração também serão aferidas durante o experimento. Após cada experimento o Sr.(a) realizará um teste de caminhada com duração de seis minutos, numa superfície plana, além de coletar uma amostra de sangue venoso para a realização de um exame chamado peptídeo natriurético tipo B (BNP), a amostra de sangue será de aproximadamente 3ml. Estes exames aos quais o Sr.(a) está sendo submetido (a), não trarão benefício imediato, mas poderão auxiliar a equipe a entender mais e melhor a resposta dos vasos sanguíneos a determinadas variações da doença e futuramente utilizar essas informações em benefício de outros pacientes. O Sr.(a) poderá desistir de fazer os exames a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade da assistência prestada pela equipe de saúde desse hospital. Todos os resultados dos exames serão guardados sob nosso sigilo, resguardando seu anonimato, assim como nossa ética profissional exige.

Não haverá despesas pessoais para o senhor (a) em qualquer fase dessa pesquisa. Também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação.

Os dados e o material coletado serão utilizados somente para essa pesquisa.

Eu,.....**acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito dessa pesquisa e de seu objetivo.**

Eu discuti com a Enfª Karen Ruschel e a Enfª Dra Eneida Rejane Rabelo da Silva sobre a minha decisão em participar dessa pesquisa. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanente. Ficou claro, também, que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Poderei entrar em contato com eles pelos telefones (21018344 ou 21018287) para qualquer esclarecimento.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, no meu atendimento nesse serviço.

-----  
Assinatura do voluntário/representante legal

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO II: Exame Físico

**Estertores crepitantes**

- 0= não está presente
- 1= < ¼ campos do pulmão (bases)
- 2= ¼ a ½ dos campos pulmonares
- 3= = > ½ dos campos pulmonares
- 4= todo campo pulmonar

**Terceira Bulha Cardíaca (B3), son de galope. Identificar no íctus em decúbito lateral esquerdo e auscultar com o estetoscópio.**

- 0= Ausente
- 1= presente

**Distensão Jugular. Considerar quantos centímetros a partir do angulo retroesternal**

- \_\_\_\_\_

**Edema periférico**

- 0= Sem edema
- 1= Edema apenas nos tornozelos
- 2= edema nas pernas
- 3= Edema que alcança os joelhos
- 4= Edema que alcança as coxas

**História de Ortopnéia na última semana**

- 0= 1 travesseiro em cama plana.
- 1= É necessário mais de um travesseiro par dormir.
- 2= pelo menos um episódio de DPN (dispnéia paroxística noturna).
- 3= múltiplos episódios de DPN.
- 4= Pelo menos 1 noite dormiu sentado com respiração curta.

**Pressão Arterial:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ( mmHg)

**Proporcional a pressão de pulso: pressão sistólica – pressão diastólica/ pressão diastólica**

- 0= ppp <25%
- 1= ppp >25%

**Frequência Cardíaca**

- 0= <100bpm
- 1= >100bpm

**Refluxo hepatojugular. Comprimir o fígado firmemente e continuamente por 1 minuto enquanto se observa as veias do pescoço**

- 0= Ausente
- 1= Presente

**Classe Funcional da New York Heart Association (NYHA)**

- 1 = class I
- 2 = class II
- 3 = class III
- 4 = class IV

**ANEXO III: Doses de fenilefrina utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.**

**Fenilefrina – 2%**

<b>Nome</b>	<b>Solução</b>	<b>Soro Fisiol.</b>	<b>ng/ml</b>	<b>ng/min</b>	<b>Sequência de infusão</b>
AP	0,5ml	19,5ml	500.000		
EP	0,1AP+0,9 S.Fisiol.	19ml	2500	750	6
JP	0,3EP+0,7 S.Fisiol.	9ml	75	25	1
IP	0,6EP+0,4 S.Fisiol.	9ml	150	50	2
HP	1,2EP+0,8S.F isiol.	8ml	300	100	3
GP	2,4EP+0,6S.F isiol.	7ml	600		

**ANEXO IV: Doses de Acetilcolina utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.**

**Acetilcolina 3mg**

<b>Nome</b>	<b>Solução</b>	<b>Soro fisiol.</b>	<b>ng/ml</b>	<b>ng/min</b>	<b>Sequência de infusão</b>
<b>mãe</b>	3 mg	10	300.000		NÃO INFUNDIR
<b>Ach/A</b>	0,4 ml/ mãe completa 0,6 ml Sf	9	12.000	3600	7 <sup>a</sup>
<b>Ach/B</b>	0,2 ml/ mãe completa 0,8 ml Sf	9	6.000	1800	6 <sup>a</sup>
<b>C</b>	2,0 ml/A	8	2.400	720	5 <sup>a</sup>
<b>D</b>	2,0 ml/B	8	1.200	360	4 <sup>a</sup>
<b>E</b>	0,2 ml/B completa 0,8 ml Sf	9	120	36	3 <sup>a</sup>
<b>F</b>	1 ml/E	9	12	3,6	2 <sup>a</sup>
<b>G</b>	1 ml/F	9	1,2	0,36	1 <sup>a</sup>

**ANEXO V: Doses de Nitroprussiato de Sódio utilizadas no protocolo de avaliação da função endotelial venosa.**

**Nitroprussiato de sódio – 100mg**

<b>Nome</b>	<b>Solução</b>	<b>Soro glicosado 5%</b>	<b>ng/ml</b>	<b>ng/min</b>	<b>Seqüência de infusão</b>
<b>Solução mãe</b>	100mg	4 ml			
<b>A</b>	0,1 ml/mãe completa 0,9 ml/ Soro Gli.	19 ml	125.000	39625	NÃO INFUNDIR
<b>B</b>	1ml	19 ml	6.250	1981,25	3 <sup>a</sup>
<b>C</b>	0,5 ml/A completa 0,5 ml/ Soro Gli.	19 ml	3.125	990,62	2 <sup>a</sup>
<b>D</b>	0,25 ml/A completa 0,75 ml/ Soro Gli.	19 ml	1.562,5	495,31	1 <sup>a</sup>